

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 838 977**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/22 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2016 PCT/US2016/020732**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16144703**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2016 E 16762186 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3265456**

(54) Título: **Inhibidores de la lisil oxidasa fluorada tipo 2 y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

06.03.2015 US 201562129543 P

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

02.07.2021

(73) Titular/es:

**PHARMAKEA, INC. (100.0%)
3030 Bunker Hill Street Suite 300
San Diego, California 92109, US**

(72) Inventor/es:

**ROWBOTTOM, MARTIN W.;
HUTCHINSON, JOHN HOWARD y
CALDERON, IMELDA**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 838 977 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

Inhibidores de la lisil oxidasa fluorada tipo 2 y usos de los mismos

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/129.543
5 presentada el 6 de marzo de 2015.

Campo de la invención

En el presente documento se describen compuestos que son inhibidores de lisil oxidasa fluorada tipo 2 (LOXL2), métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden tales compuestos, y métodos para usar tales compuestos en el tratamiento de afecciones, enfermedades o trastornos 10 asociados con la actividad de LOXL2.

Antecedentes de la invención

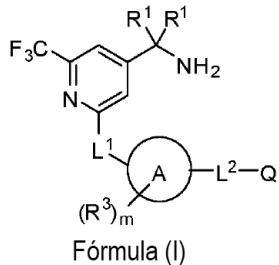
La lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) es una enzima amina oxidasa que cataliza el entrecruzamiento de las proteínas de la matriz extracelular. LOXL2 también participa en procesos intracelulares tales como la mediación de la transición epitelial a mesenquimal de las células. La señalización de LOXL2 está implicada, por ejemplo, en enfermedades 15 fibróticas y cáncer.

Resumen de la divulgación

En un aspecto, aquí se describen inhibidores de LOXL2 y usos de los mismos. En algunas realizaciones, los inhibidores de LOXL2 descritos en este documento tienen la estructura de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las siguientes realizaciones son solo para fines ilustrativos.

En un aspecto, se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que,

cada R¹ es independientemente H, D, o F;

25 L¹ está ausente, X¹, X¹-alquileno C₁-C₆, o alquileno C₁-C₆:

X¹ es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²-, -NR²C(=O)-, o - NR²-;

R² es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R³ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(R⁵)₂, -NR²S(=O)₂R⁴, -C(=O)R⁴, -OC(=O)R⁴, -CO₂R⁵, -OCO₂R⁴, -N(R⁵)₂, -OC(=O)N(R⁵)₂, -NR²C(=O)R⁴, -NR²C(=O)OR⁴, 30 alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;

m es 0, 1, o 2;

35 cada R⁴ es independientemente seleccionado de alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R⁵ es independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R⁵ en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos a un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido;

El anillo A es carbociclo monocíclico, carbociclo bicíclico, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico;

5 L² está ausente, -X²-; o -alquieno C₁-C₆-X²-; X² es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR⁶-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁶-, -C(=O)NR⁶O-, -NR⁶C(=O)-, -NR⁶S(=O)₂-; o -NR⁶-;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, o deuteroalquilo C₁-C₆;

10 Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₄- (cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido), heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquieno -C₁-C₄- (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₄- (arilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o -alquieno C₁-C₄- (heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸;

15 o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, donde el anillo B es un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido, donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1-3 R⁸;

20 cada R⁸ es independientemente D, halógeno, CN, -OR⁵, -SR⁵, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(R⁵)₂, NR⁵S(=O)₂R⁴, C(=O)R⁴, OC(=O)R⁴, CO₂R⁵, OCO₂R⁴, N(R⁴)₂, OC(=O)N(R⁵)₂, -NHC(=O)R⁴, -NHC(=O)OR⁴, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

o dos grupos R⁸ unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar bien sea un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido.

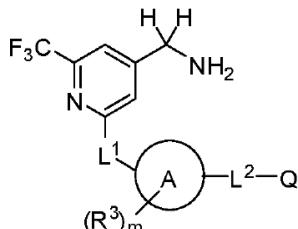
25 Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente H, D o F. En algunas otras realizaciones, cada R¹ es independientemente H o F. En otras realizaciones, cada R¹ es H. En algunas realizaciones, cada R¹ es D. En algunas realizaciones, cada R¹ es F.

En algunas realizaciones, cada R¹ es H; L¹ está ausente, X¹, o X¹-alquieno C₁-C₆.

En algunas realizaciones, X¹ es -O-.

En algunas realizaciones, L¹ está ausente, -O-, o -O-CH₂-.

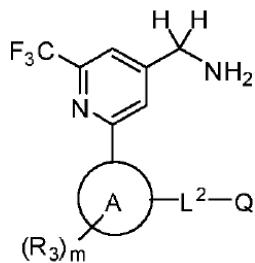
30 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II).

En algunas realizaciones, L¹ es -O-, o -O-CH₂-.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III).

En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico, carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico, heterociclo C₁-C₅ monocíclico, heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico.

5 En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico, carbociclo C₉-C₁₀ bicíclico, heterociclo C₁-C₅ monocíclico, heterociclo C₆-C₉ bicíclico.

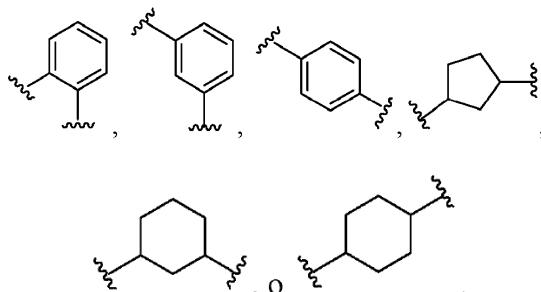
En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

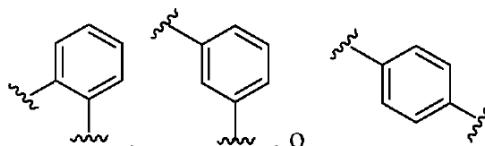
En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es

10



En algunas realizaciones, el Anillo A es



15 En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico. En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico que es carbociclo C₅-C₁₂ fusionado, carbociclo C₅-C₁₂ en puente, o carbociclo C₅-C₁₂ espirocíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es carbocírculo C₉-C₁₀ bicíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es naftilo, indanilo, indenilo, o tetrahidronaftilo.

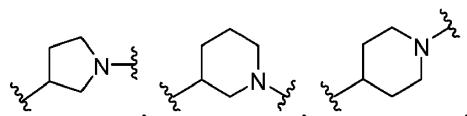
20 En algunas realizaciones, el anillo A es un heterociclo monocíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomo de O o S, heterociclo monocíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S, heterociclo bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomos de O o S, o heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S.

25 En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranonilo, dihidrofuranonilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorpholinilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, indolinilo, indolinonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

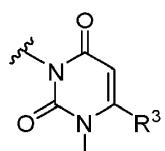
piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, o azaindolilo.

- 5 En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, indolinonilo, 1,2,3,4-tetrahdroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahdroisoquinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, o bencimidazolilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es



o

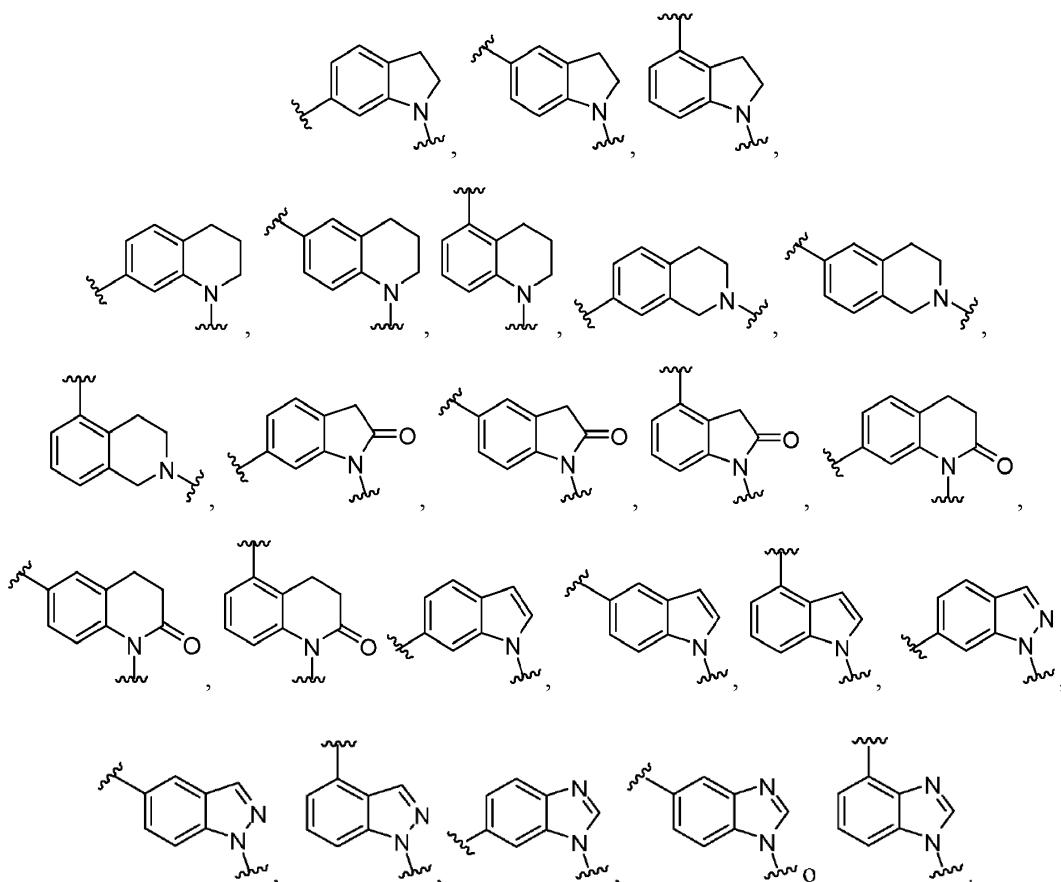


10

En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomos de O o S, o un heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S que es un heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico fusionado, heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico con puente, o heterociclo espiro bicíclico C₅-C₁₀.

En algunas realizaciones, el Anillo A es

15



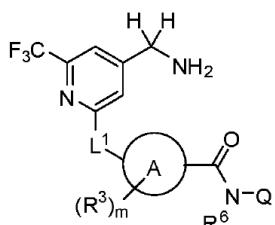
- 20 En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶-, -NR⁶C(=O)-, -NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-. En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶-, -NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶.

- En algunas realizaciones, Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, C₁-C₂ alquilo sustituido o no sustituido con alquieno C₁-C₂, alquieno C₁-C₆ sustituido o no sustituido (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), fenilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquieno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquieno C₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquieno C₁-C₂-(cicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido)fenilo sustituido o no sustituido, alquieno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido o alquieno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

En algunas realizaciones, L² es -C(=O)NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-; Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, C₁-C₂ alquilo sustituido o no sustituido con alquieno C₁-C₂, alquieno C₁-C₆ sustituido o no sustituido (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), fenilo sustituido o no sustituido, -alquieno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquieno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



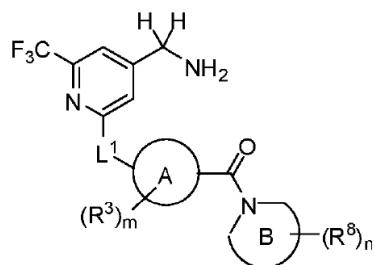
Fórmula (IV).

- 30 En algunas realizaciones, $-L^2-Q$ es $-C(=O)NR^6-Q$; Q y R^6 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R^8 .

35 En algunas realizaciones, Q y R^6 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, en el que el anillo B está un aziridinilo sustituido o no sustituido, azetidinilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, pirrolidinonilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, piperidinonilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, tiomorfolinilo sustituido o no sustituido, piperazinilo sustituido o no sustituido, piperazinonilo sustituido o no sustituido, indolinilo sustituido o no sustituido, indolinonilo sustituido o no sustituido 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo sustituido o no sustituido, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo sustituido o no sustituido, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo sustituido o no sustituido, en el que si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1-3 R^8 .

40

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



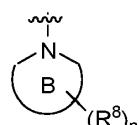
Fórmula (V)

en la que,

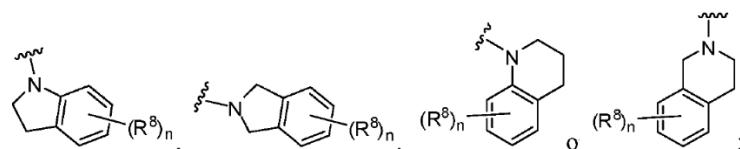
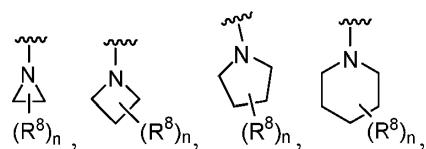
el anillo B es un heterociclo monocíclico que contiene N o un heterociclo bicíclico que contiene N; n es 0, 1, 2, o 3.

En algunas realizaciones,

5

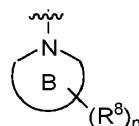


es

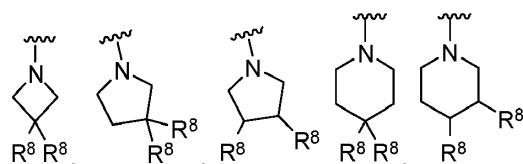


y n es 0, 1, o 2.

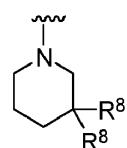
10 En algunas realizaciones,



es

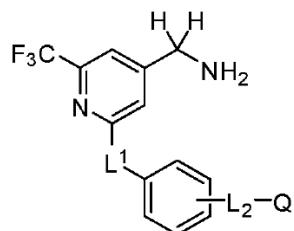


o



15

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

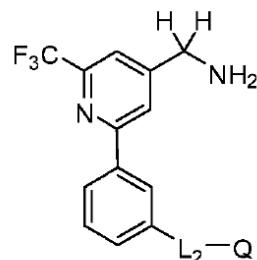


Fórmula (VI)

en la que

- 5 L^1 está ausente, -O- o -O-CH₂-;
 L^2 está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶-, -NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

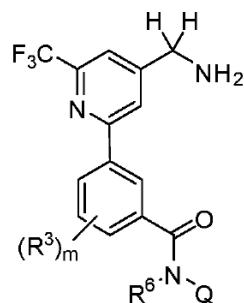
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VII).

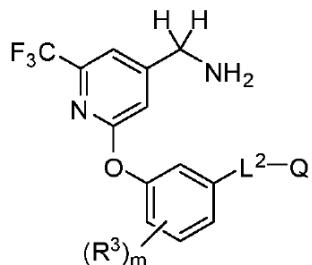
- 10 En algunas realizaciones, L^2 está ausente, -O-, -C(=O)NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



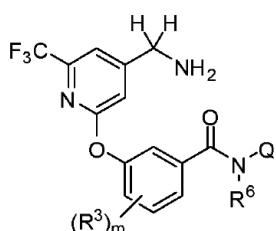
Fórmula (VIII).

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -C(=O)NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Aquí se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos son seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar unidades estructurales y compuestos estables.

- 5 En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración a un mamífero mediante administración intravenosa, administración subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal, administración dérmica o administración oftálmica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración a un mamífero mediante administración intravenosa, subcutánea o oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para su administración a un mamífero mediante administración oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una solución, una emulsión, una pomada o una loción. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta, una píldora o una cápsula.
- 10 En un aspecto, se describe en este documento un método para tratar una enfermedad o afección en un mamífero que se beneficiaría de la inhibición o reducción de la actividad de lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) que comprende administrar un compuesto de trifluorometilpiridinilmetilamina sustituido, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es fibrosis o cáncer. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis peritoneal, fibrosis ocular o fibrosis cutánea. En algunas realizaciones, la fibrosis es mielofibrosis. En algunas realizaciones, el compuesto de trifluorometilpiridinilmetilamina sustituido, o sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es un inhibidor de lisil oxidasa tipo (LOXL2). En algunas realizaciones, el compuesto de 2-(trifluorometil)piridin-4-ilmetilamina sustituido
- 15 En un aspecto, se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir una cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero en necesidad del mismo.
- 20 En un aspecto, se describe en este documento un método para el tratamiento o prevención de la fibrosis en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite. En otras realizaciones, la fibrosis es susceptible de tratamiento con un inhibidor de LOXL2. En algunas realizaciones, la fibrosis es fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente
- 25

terapéutico al mamífero además del compuesto descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, hay realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es: (a) administrada

5 sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrado por vía oral al mamífero; y/o (c) administrado por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrado por inhalación; y/o (e) administrado por administración nasal; o y/o (f) administrado mediante inyección al mamífero; y/o (g) administrado por vía tópica al mamífero; y/o (h) administrado por administración oftálmica; y/o (i) administrado por vía rectal al mamífero; y/o (j) administrado de forma no sistémica o local al mamífero.

10 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, hay otras realizaciones que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas otras realizaciones en las que el compuesto se administra una vez al día al mamífero o el compuesto se administra al mamífero varias veces durante el lapso de una día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra con un programa de dosificación continuo. En algunas realizaciones, el compuesto se administra con un programa de dosificación diario continuo.

15 En cualquiera de los aspectos antes mencionados que implican el tratamiento de una enfermedad o afección, hay realizaciones adicionales que comprenden la administración de al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto de Fórmula (I) descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En varias realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluso simultáneamente.

En cualquiera de las realizaciones fijadas en este documento, el mamífero es un humano.

20 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se administran a un humano.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se administran por vía oral.

Artículos de fabricación, que incluyen material de empacado, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del material de empacado, y una etiqueta que indique que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco

25 farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para inhibir la actividad de LOXL2, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiarían de la inhibición o reducción de la actividad de LOXL2.

Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en el presente documento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan únicamente a modo de ilustración, ya que la invención está definida únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada

La lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) es un miembro de la familia de la lisil oxidasa (LOX), que comprende aminas oxidasas dependientes de Cu²⁺ y lisina tirosilquinona (LTQ). La familia comprende cinco genes: lox (LOX), loxl1 (lisil oxidasa tipo 1, LOXL1), loxl2 (LOXL2), loxl3 (lisil oxidasa tipo3, LOXL3) y loxl4 (lisil oxidasa tipo 4, LOXL4). La familia LOX es conocida por catalizar la desaminación oxidativa del grupo ε-amino de lisinas e hidroxilisinas en colágeno y elastina para promover la reticulación de estas moléculas. La reticulación de colágeno y elastina es esencial para mantener la resistencia a la tracción de la matriz extracelular.

Se ha demostrado que LOXL2 tiene funciones intracelulares además de su papel en la remodelación de la matriz extracelular. LOXL2 regula positivamente el transductor de transición epitelial a mesenquimal (EMT), Snail 1, al promover la estabilidad y la actividad funcional de Snail1. LOXL2 contribuye positivamente a la activación de la vía de señalización de la quinasa de adhesión focal (FAK) y participa en la organización de los complejos de adhesión focal. El silenciamiento del gen LOXL2 conduce a la readquisición de la polaridad de las células epiteliales y disminuye la capacidad migratoria e invasiva de las líneas de células mamarias. Se ha informado que la modulación de la adhesión celular y la polaridad celular está mediada por LOXL2 intracelular. LOXL2 reprime transcripcionalmente la E-cadherina, así como los genes de unión estrecha y polaridad celular mediante mecanismos dependientes de Snail1 e independientes de Snail 1. Se ha descrito más recientemente que LOXL2 está asociado con la cromatina y se ha informado que está involucrado en la desaminación de la histona H2, una función que depende del dominio catalítico de LOXL2.

50 En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento son métodos para inhibir LOXL2 intracelular. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento son métodos para inhibir la LOXL2 extracelular (secretada). En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento son métodos para inhibir LOXL2 extracelular e intracelular.

Fibrosis

- Se ha demostrado que LOXL2 está involucrado en procesos fibróticos. Los procesos fibróticos incluyen una deposición excesiva de componentes de la matriz extracelular, tal como el colágeno, que altera las propiedades físicas, bioquímicas y biomecánicas de la matriz, lo que conduce a una función orgánica defectuosa y falla orgánica. La fibrosis tisular también se asocia con la progresión del cáncer mediante la promoción directa de la transformación celular y la metástasis. Los tumores suelen ser más rígidos que el tejido normal y la rigidez del tumor influye en la metástasis del tumor.
- La actividad excesiva de la enzima LOXL2 se ha relacionado con el aumento de la rigidez de los tumores. La LOXL2 elevada también se asocia con lesiones fibróticas de hígados de pacientes que padecen la enfermedad de Wilson y cirrosis biliar primaria. Además, la administración de un anticuerpo monoclonal AB0023 específico de LOXL2 fue eficaz para reducir la enfermedad en un modelo de fibrosis. Se demostró que AB0023 inhibe la producción de factores de crecimiento y de matriz de colágeno entrecruzado y señalización de TGF-beta.
- En algunas realizaciones, aquí se divultan métodos para tratar la fibrosis con un compuesto divulgado en este documento.
- "Fibrosis", como se usa en este documento, se refiere a la acumulación de constituyentes de la matriz extracelular que se produce después de un traumatismo, inflamación, reparación de tejidos, reacciones inmunológicas, hiperplasia celular y neoplasia.
- En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para reducir la fibrosis en un tejido que comprende poner en contacto una célula o tejido fibrótico con un compuesto divulgado en este documento, en una cantidad suficiente para disminuir o inhibir la fibrosis. En algunas realizaciones, la fibrosis incluye una afección fibrótica.
- En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis peritoneal, fibrosis ocular o fibrosis cutánea. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis hepática. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis renal. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis peritoneal. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis ocular. En algunas realizaciones, la fibrosis comprende fibrosis cutánea.
- En algunas realizaciones, la reducción de la fibrosis o el tratamiento de una afección fibrótica incluye reducir o inhibir una o más de: la formación o el depósito de proteínas de la matriz extracelular; el número de tipos de células profibróticas (por ejemplo, fibroblasto o número de células inmunes); contenido de colágeno celular o hidroxiprolina dentro de una lesión fibrótica; expresión o actividad de una proteína fibrogénica; o reducir la fibrosis asociada con una respuesta inflamatoria.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del pulmón.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del hígado.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del corazón.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del riñón.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica de la piel.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del ojo.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica del tracto gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es una afección fibrótica de la médula ósea.
- En algunas realizaciones, la afección fibrótica es idiopática. En algunas realizaciones, la afección fibrótica está asociada (por ejemplo, es secundaria a) con una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad maligna o cancerosa y/o una enfermedad conectiva); una toxina; un traumatismo (por ejemplo, un peligro ambiental (por ejemplo, asbesto, polvo de carbón, hidrocarburos aromáticos policíclicos), fumar cigarrillos, una herida); un tratamiento médico (por ejemplo, incisión quirúrgica, quimioterapia o radiación) o una combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se divulga un método para el tratamiento o prevención de la fibrosis en un mamífero que comprende administrar un inhibidor de LOXL2 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite.
- En algunas realizaciones, se divulga en el presente documento un método para mejorar la función pulmonar en un mamífero que comprende administrar un inhibidor de LOXL2 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite. En algunas realizaciones, se ha diagnosticado que el mamífero tiene fibrosis pulmonar.

En algunas realizaciones, se divulga en el presente documento un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática en un mamífero que comprende administrar un inhibidor de LOXL2 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite.

- 5 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para controlar una acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o aumento del reclutamiento de fibroblastos en un tejido de un mamífero que comprende administrar un inhibidor de LOXL2 descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, la acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o aumento del reclutamiento de fibroblastos en el tejido da como resultado fibrosis.
- 10 En algunas realizaciones, se divulga en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención de la esclerodermia en un mamífero que comprende administrar un inhibidor de LOXL2 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero que lo necesite.
- 15 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para reducir el engrosamiento dérmico no deseado o anormal en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un inhibidor de LOXL2 descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el engrosamiento dérmico está asociado con la esclerodermia.
- 20 En algunas realizaciones, se describe en este documento un método para controlar una acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o aumento del reclutamiento de fibroblastos en tejidos de un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un inhibidor de LOXL2 descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la acumulación o activación anormal de células, fibronectina, colágeno o aumento del reclutamiento de fibroblastos en los tejidos dérmicos da como resultado fibrosis.
- En algunas realizaciones, se describe en este documento un método para reducir el contenido de hidroxiprolina en tejidos de un mamífero con fibrosis que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un inhibidor de LOXL2 descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cáncer

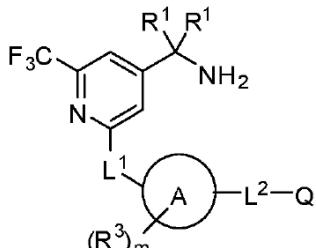
- 25 Se ha demostrado que LOXL2 participa en la señalización relacionada con el crecimiento, la adhesión, la motilidad y la invasión de las células cancerosas. Específicamente, LOXL2 induce la transición epitelial a mesenquimal (EMT) de las células para promover la invasión tumoral. LOXL2 también se sobreexpresa en entornos tumorales hipódicos, lo que conduce a una mayor invasión de las células tumorales. También se ha demostrado que LOXL2 promueve la angiogénesis en entornos tumorales hipódicos.
- 30 El aumento de la expresión de LOXL2 se asocia con un mal pronóstico en pacientes con colon, tumores de esófago, carcinomas de células escamosas orales, carcinomas de células escamosas de laringe y carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Se ha propuesto que LOXL2 participa en cánceres de mama, colon, gástrico, cabeza y cuello, pulmón y melanoma.

- 35 En algunas realizaciones, se divultan en este documento métodos para tratar el cáncer con un compuesto divulgado en este documento.

- El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de manera incontrolada y, en algunos casos, a hacer metástasis (diseminarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, hígado, útero, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otros tumores de órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer de células basales) o hematológicos (tales como leucemias y linfomas) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

Compuestos

- Los compuestos descritos en el presente documento, que incluyen sales, profármacos, metabolitos activos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de LOXL2.
- 45 En un aspecto, se describe en este documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)

en la que

cada R¹ es independientemente H, D, o F;

L¹ está ausente, X¹, X¹-alqueno C₁-C₆, o alqueno C₁-C₆;

5 X¹ es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²-, -NR²C(=O)-, o - NR²-;

R² es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 cada R³ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(R⁵)₂, -NR²S(=O)₂R⁴, -C(=O)R⁴, -OC(=O)R⁴, -CO₂R⁵, -OCO₂R⁴, -N(R⁵)₂, -OC(=O)N(R⁵)₂, -NR²C(=O)R⁴, -NR²C(=O)OR⁴, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

m es 0, 1, o 2;

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 cada R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R⁵ en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos a un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido;

Ring A es carbociclo monocíclico, carbociclo bicíclico, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico;

20 L² está ausente, -X²-, o -alqueno C₁-C₆-X²-;

X² es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR⁶-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR⁶-, -C(=O)NR⁶O-, -NR⁶C(=O)-, -NR⁶S(=O)₂-, o -NR⁶-;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o deuteroalquilo C₁-C₆;

25 Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, -alqueno C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido), heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, -alqueno C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, -alqueno C₁-C₄-(arilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o -alqueno C₁-C₄ (heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸;

30 o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1-3 R⁸;

35 cada R⁸ es independientemente D, halógeno, CN, -OR⁵, -SR⁵, -S(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(R⁵)₂, -NR⁵S(=O)₂R⁴, C(=O)R⁴, OC(=O)R⁴, CO₂R⁵, OCO₂R⁴, N(R⁴)₂, OC(=O)N(R⁵)₂, -NHC(=O)R⁴, -NHC(=O)OR⁴, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

o dos grupos R⁸ unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar bien sea un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido.

Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cada R¹ es independientemente H, D o F. En algunas otras realizaciones, cada R¹ es independientemente H o F. En otras realizaciones, cada R¹ es H. En algunas realizaciones, cada R¹ es D. En algunas realizaciones, cada R¹ es F.

- 5 En algunas realizaciones, cada R¹ es H; L¹ está ausente, X¹, o X¹-alquieno C₁-C₆.

En algunas realizaciones, L¹ está ausente, X¹, X¹-CH₂-, o -CH₂-;

En algunas realizaciones, L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²-, -NR²C(=O)-, -NR²-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -S(=O)-CH₂-, -S(=O)₂-CH₂-, -C(=O)-CH₂-, -C(=O)O-CH₂-, -C(=O)NR²-CH₂-, -NR²C(=O)-CH₂-, -NR²-CH₂-, o -CH₂-.

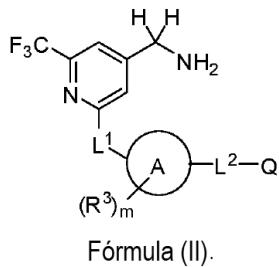
- 10 En algunas realizaciones, L¹ está ausente, -O-, -S-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR²-, -NR²C(=O)-, -NR²-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -NR²-CH₂-, o -CH₂-.

En algunas realizaciones, X¹ es -O-.

En algunas realizaciones, L¹ está ausente, X¹, X¹-CH₂-, o -CH₂-;

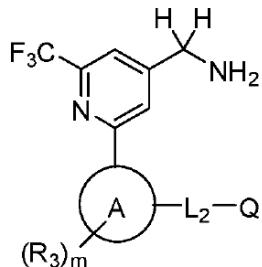
En algunas realizaciones, L¹ está ausente, -O-, o -O-CH₂-.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En algunas realizaciones, L¹ es -O-, o -O-CH₂-.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico, carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico, heterociclo C₁-C₅ monocíclico, heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico.

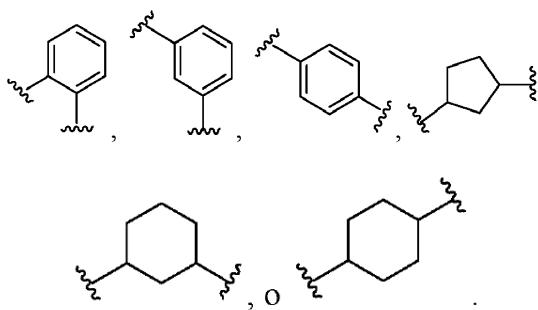
- 25 En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico, carbociclo C₉-C₁₀ bicíclico, heterociclo C₁-C₅ monocíclico, heterociclo C₆-C₉ bicíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es carbociclo C₃-C₆ monocíclico.

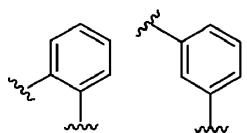
En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es



En algunas realizaciones, el Anillo A es



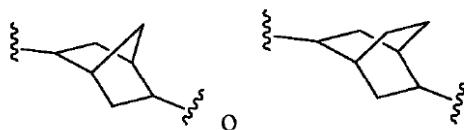
5 o

En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico. En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico que es un carbociclo C₅-C₁₂ fusionado, un carbociclo C₅-C₁₂ con puente o un carbociclo C₅-C₁₂ espirocíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₉-C₁₀ bicíclico.

10 En algunas realizaciones, el Anillo A es naftilo, indanilo, indenilo o tetrahidronaftilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclo C₅-C₁₂ bicíclico con puente que es

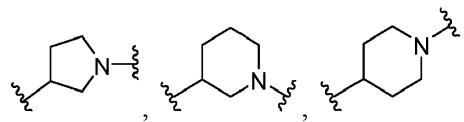


15 En algunas realizaciones, el anillo A es un heterociclo monocíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomo de O o S, heterociclo monocíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomas de O o S, heterociclo bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomas de O o S, o heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomas de O o S.

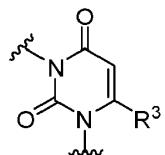
20 En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolidinilo, pirrolidinonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranonilo, dihidrofuranonilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorpholinilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, indolinilo, indolinonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, purinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, o azaindolilo.

25 En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, indolinonilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, or bencimidazolilo.

En algunas realizaciones, el Anillo A es

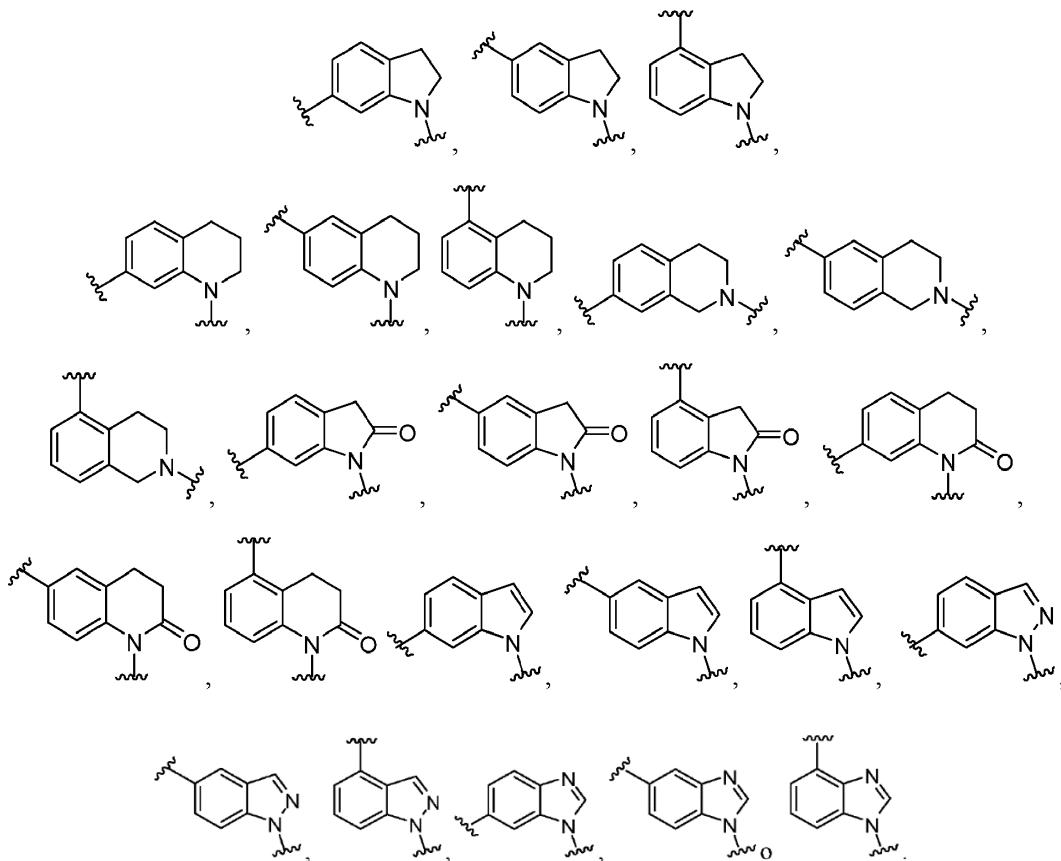


30 o



En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomos de O o S, o un heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S que es un heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico fusionado, heterociclo C₅-C₁₀ bicíclico con puente, o heterociclo C₅-C₁₀ espiro bicíclico.

- 5 En algunas realizaciones, el Anillo A es

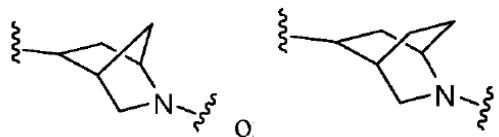


- 10

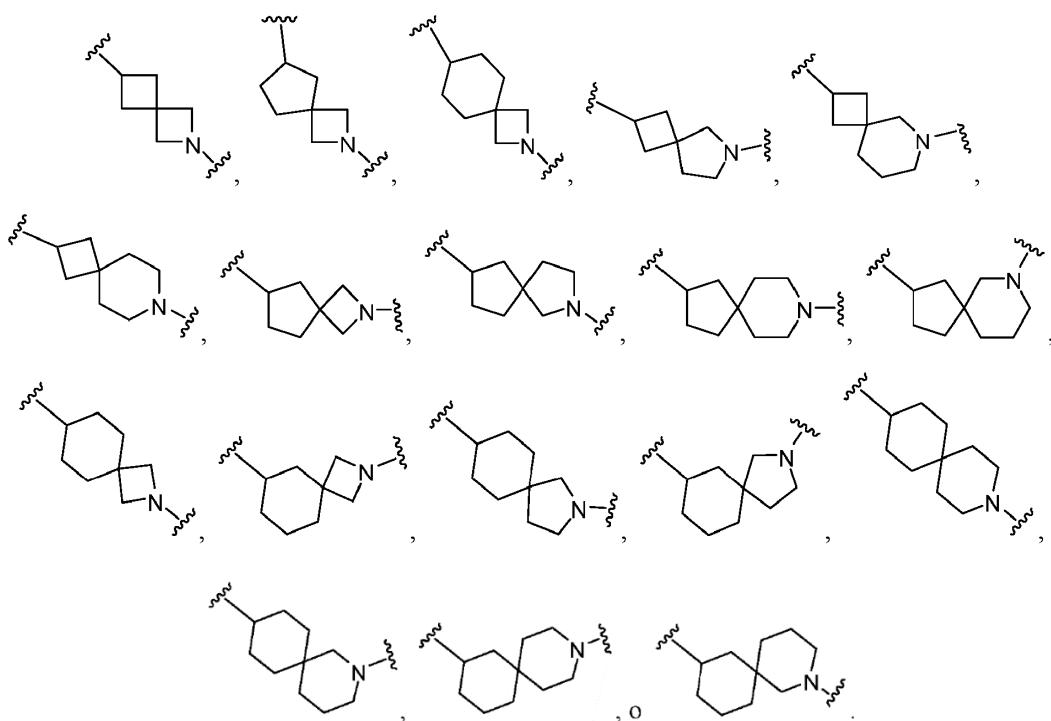
En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclo bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomos de O o S, o un heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S.

- En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo C₅-C₁₀ bicíclico que contiene 1-4 átomos de N y 0 o 1 átomos de O o S, o un heterociclo bicíclico que contiene 0-4 átomos de N y 1 átomos de O o S que es un heterocicloalquilo C₅-C₁₀ bicíclico fusionado, heterocicloalquilo C₅-C₁₀ bicíclico con puente, o heterocicloalquilo C₅-C₁₀ espiro bicíclico.

En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterocicloalquilo C₅-C₁₀ bicíclico con puente que es



En algunas realizaciones, el Anillo A es heterocicloalquilo C₅-C₁₀ espiro bicíclico que es



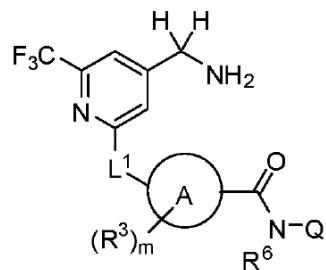
- 5 En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶⁻, -NR⁶C(=O)-, -NR⁶⁻, o -CH₂-C(=O)NR⁶⁻. En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶⁻, -NR⁶⁻, o -CH₂-C(=O)NR⁶⁻.

En algunas realizaciones, Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, C₁-C₂ alquilo sustituido o no sustituido con alquíleno C₁-C₂, alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), fenilo sustituido o no sustituido, -alquíleno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquíleno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, C₁-C₂ alquilo sustituido o no sustituido con alquíleno C₁-C₂, alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), fenilo sustituido o no sustituido, -alquíleno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquíleno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

En algunas realizaciones, L² es -C(=O)NR⁶⁻, o -CH₂-C(=O)NR⁶⁻; Q es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, C₁-C₂ alquilo sustituido o no sustituido con alquíleno C₁-C₂, alquíleno C₁-C₆ sustituido o no sustituido (heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido), fenilo sustituido o no sustituido, -alquíleno C₁-C₂-(fenilo sustituido o no sustituido), heteroarilo sustituido o no sustituido, o alquíleno C₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); en donde si Q está sustituido, entonces Q está sustituido con uno o más R⁸; o Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar el anillo B, en donde el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterociclo que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R⁸.

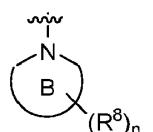
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En algunas realizaciones, $-L^2-Q$ es $-C(=O)NR^6-Q$; Q y R^6 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, en el que el anillo B es un heterocílico que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido, o un heterocílico que contiene N bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si está sustituido, entonces el anillo B se sustituye con 1-3 R^8 .

5

En algunas realizaciones, $-NR^6Q$ es

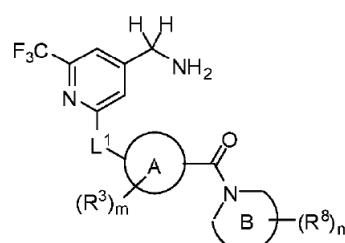


En algunas realizaciones, Q y R^6 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, en el que el anillo B es un aziridinilo sustituido o no sustituido, azetidinilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, pirrolidinonilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, piperidinonilo sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, tiromorfolinilo sustituido o no sustituido, piperazinilo sustituido o no sustituido, piperazinonilo sustituido o no sustituido, indolinilo sustituido o no sustituido, indolinilino sustituido o no sustituido 1,2,3,4 tetrahidroquinolinilo sustituido o no sustituido, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo sustituido o no sustituido, 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonilo sustituido o no sustituido, en donde si el anillo B está sustituido, entonces el anillo B está sustituido con 1-3 R^8 .

10

15

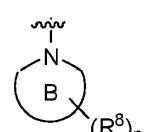
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



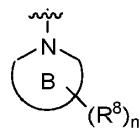
en la que

20 ring B es un heterocílico monocíclico que contiene N o un heterocílico bicíclico que contiene N; n es 0, 1, 2, o 3.

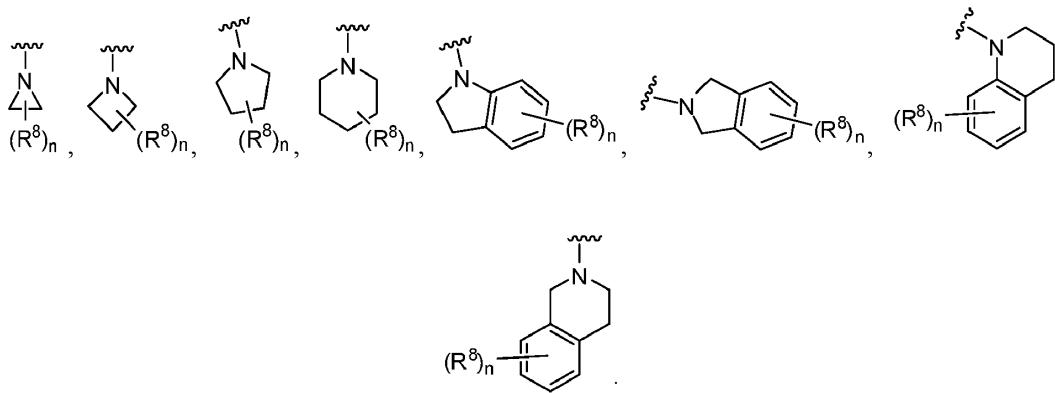
En algunas realizaciones, $-NR^6Q$ es



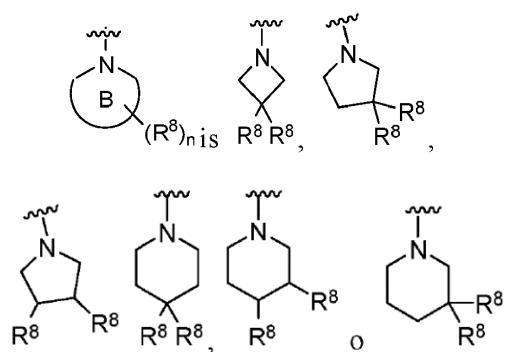
En algunas realizaciones,



es

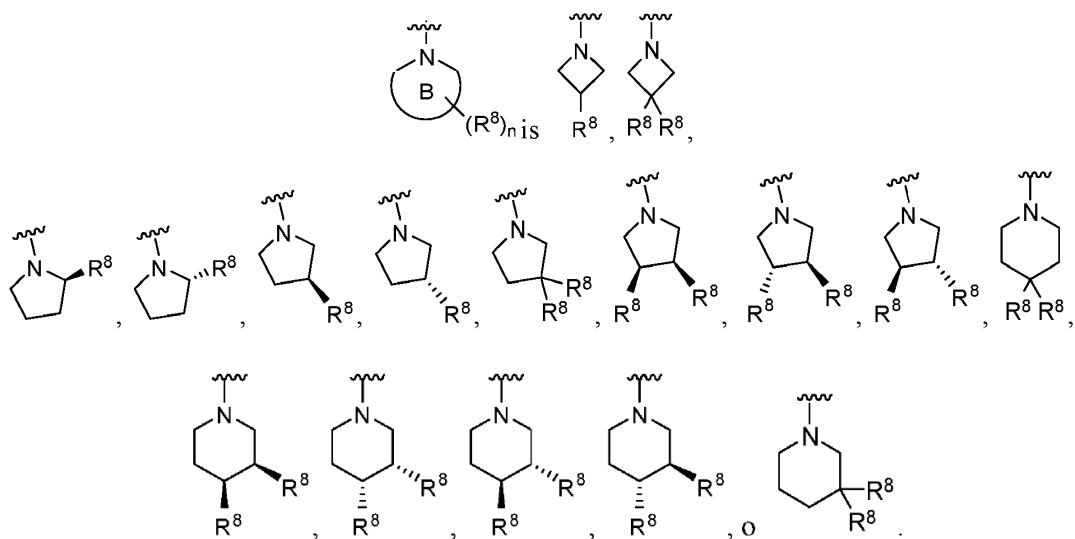


y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones,

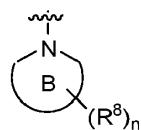


En algunas realizaciones,

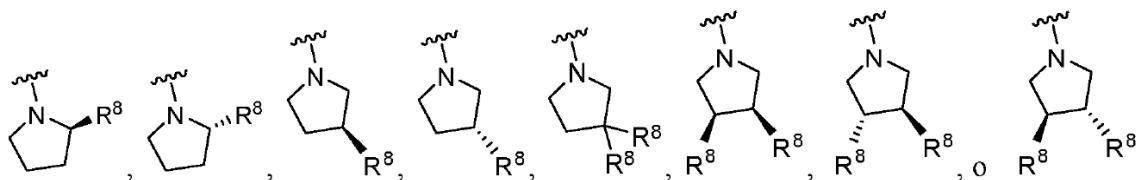
10



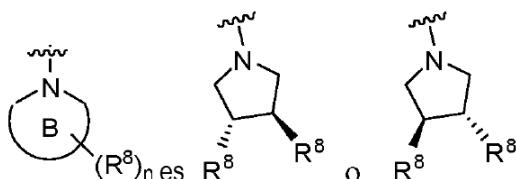
En algunas realizaciones,



es

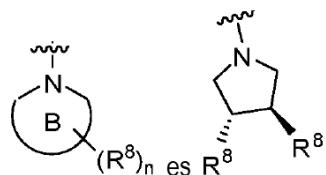


En algunas realizaciones,

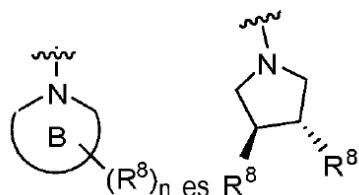


5

En algunas realizaciones,



En algunas realizaciones,

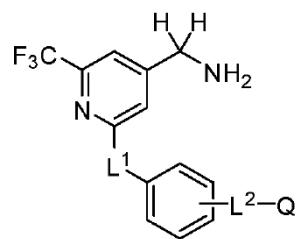


- 10 En algunas realizaciones, cada R⁸ es independientemente D, F, Cl, CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH(CH₃)₂, -CO₂C(CH₃)₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -C≡CH, -CF₃, -CH₂CF₃, o -OCH₂OH.

En algunas realizaciones, cada R⁸ es independientemente D, F, Cl, CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂CF₃, o -OCH₂OH.

- 15 En algunas realizaciones, dos grupos R⁸ unidos al mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar bien sea un carbocílico monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 6 miembros o un heterocílico monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

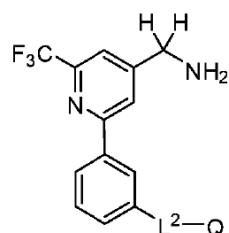


en la que

L¹ está ausente, -O- o -O-CH₂-;

L² está ausente, -O-, -CH₂-O-, -C(=O)-, -C(=O)NR⁶-, -NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

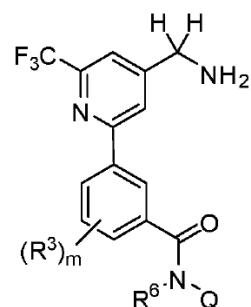
- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VII).

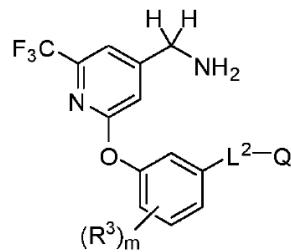
En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -C(=O)NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (VIII).

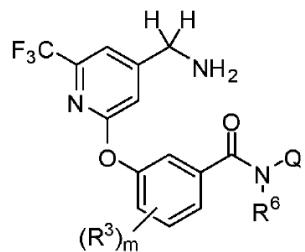
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IX).

En algunas realizaciones, L² está ausente, -O-, -C(=O)NR⁶-, o -CH₂-C(=O)NR⁶-.

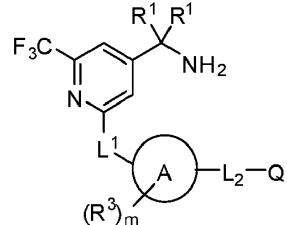
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (X).

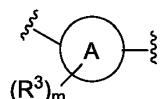
5

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:

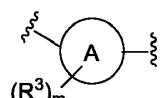


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunos casos, R¹ es como se describe en la Tabla 1. En algunos casos, -L¹- es como se describe en la Tabla 1.
En algunos casos,



es como se describe en la Tabla 1. En algunos casos, -L²-Q es como se describe en la Tabla 1. En algunos casos, R¹, -L¹-, y -L²-Q son como se describe en la Tabla 1. En algunos casos, R¹, -L¹-,



15 y -L²-Q son como se describe en la Tabla 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la Tabla 1.

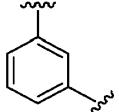
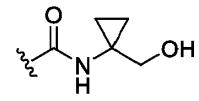
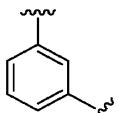
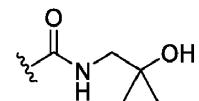
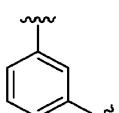
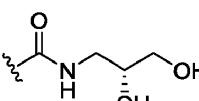
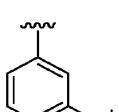
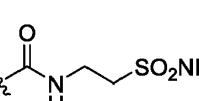
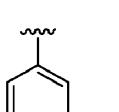
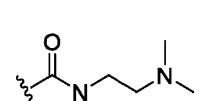
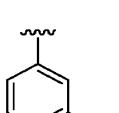
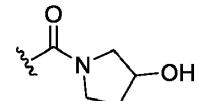
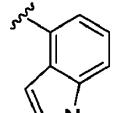
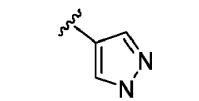
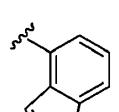
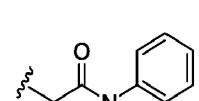
Tabla 1

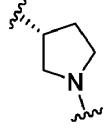
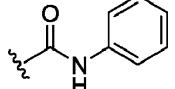
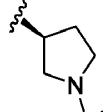
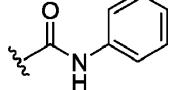
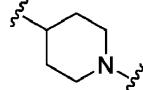
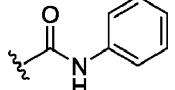
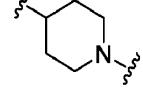
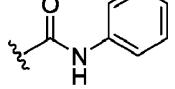
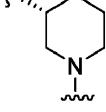
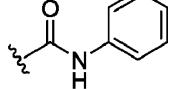
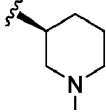
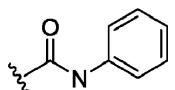
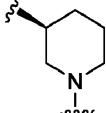
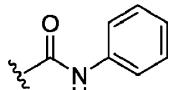
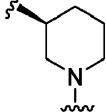
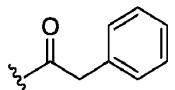
Número de compuesto	R^1	$-L^1-$		$-L^2-Q$
1-1	H	-		-
1-2	H	-O-		
1-3	H	-O-		
1-4	H	-O-		
1-5	H	-O-		
1-6	H	-O-		

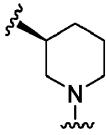
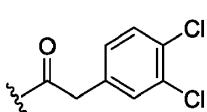
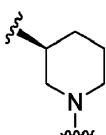
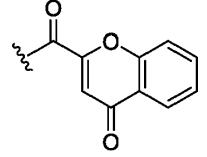
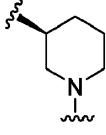
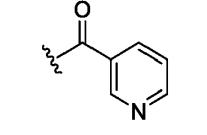
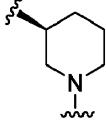
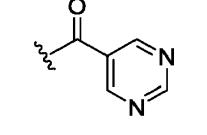
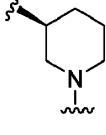
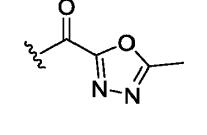
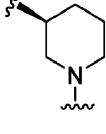
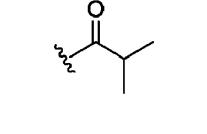
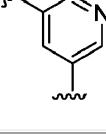
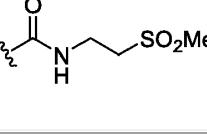
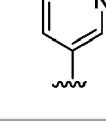
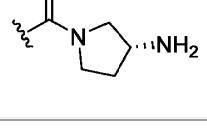
1-7	H	-O-		
1-8	D	-O-		
1-9	H	-O-		
1-10	H	-O-		
1-11	H	-O-		
1-12	H	-O-		
1-13	H	-O-		
1-14	H	-O-		

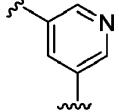
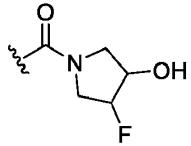
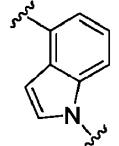
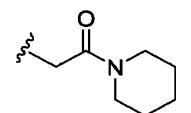
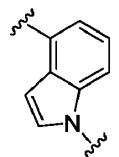
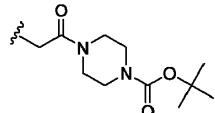
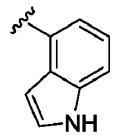
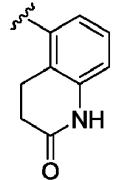
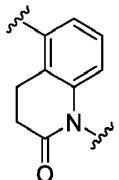
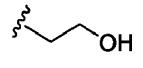
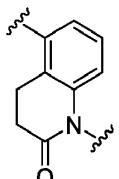
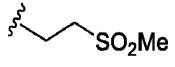
1-15	H	-O-		
1-16	H	-O-		
1-17	H	-O-		
1-18	H	-O-		
1-19 (trans racémico)	H	-O-		
1-20	H	-O-		
1-21	H	-O-		
1-22	H	-O-		

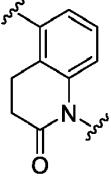
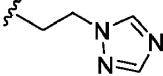
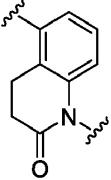
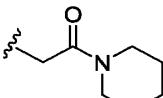
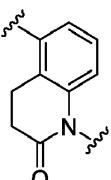
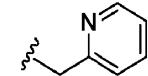
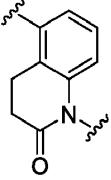
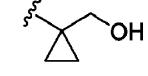
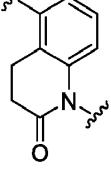
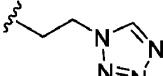
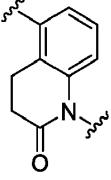
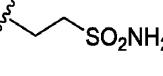
1-23 (trans racémico)	H	-O-		
1-24	H	-O-		
1-25	H	-O-		
1-26	H	-O-		
1-27	H	-O-		
1-28	H	-O-		
1-29 (racémico)	H	-O-		
1-30	H	-O-		

1-31	H	-O-		
1-32	H	-O-		
1-33	H	-O-		
1-34	H	-O-		
1-35	H	-O-		
1-36 (trans racémico)	H	-OCH ₂ -		
1-37	H	-O-		
1-38	H	-O-		

1-39	H	-O-		
1-40	H	-O-		
1-41	H	-O-		
1-42	H	-OCH ₂ -		
1-43	H	-O-		
1-44	H	-O-		
1-45	H	-OCH ₂ -		
1-46	H	-O-		

1-47	H	-O-		
1-48	H	-O-		
1-49	H	-O-		
1-50	H	-O-		
1-51	H	-O-		
1-52	H	-O-		
1-53	H	-O-		
1-54	H	-O-		

1-55 (trans racémico)	H	-O-		
1-56	H	-O-		
1-57	H	-O-		
1-58	H	-O-		-
1-59	H	-O-		-
1-60	H	-O-		
1-61	H	-O-		

1-62	H	-O-		
1-63	H	-O-		
1-64	H	-O-		
1-65	H	-O-		
1-66	H	-O-		
1-67	H	-O-		

1-68	H	-S-		
1-69	H	-S-		
1-70	H	-S-		
1-71	H	-S-		
1-72	H	-S-		
1-73	H	-S-		
1-74	H	-S-		
1-75	H	-S-		

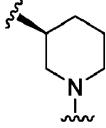
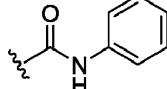
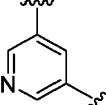
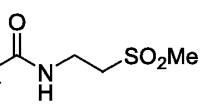
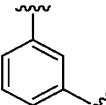
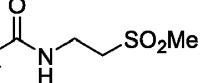
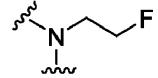
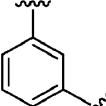
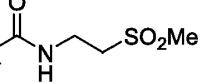
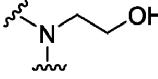
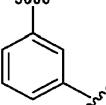
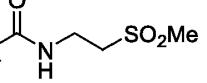
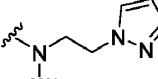
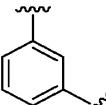
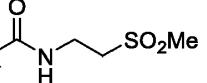
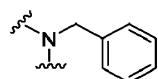
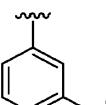
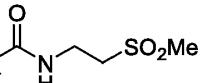
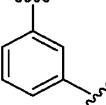
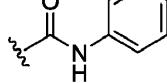
1-76	H	-S-		
1-77	H	-S-		
1-78	H	-S-		
1-79	H	-S-		
1-80	H	-S-		
1-81	H	-SCH ₂ -		
1-82	H	-SCH ₂ -		
1-83	H	-SCH ₂ -		

1-84	H	-SCH ₂ -		
1-85	H	-SCH ₂ -		
1-86	H	-SCH ₂ -		
1-87	H	-SCH ₂ -		
1-88	H	-SCH ₂ -		
1-89	H	-SCH ₂ -		
1-90	H	-SCH ₂ -		
1-91	H	-SCH ₂ -		

1-92	H	-NH-		
1-93	H	-NH-		
1-94	H	-NH-		
1-95	H	-NH-		
1-96	H	-NH-		
1-97	H	-NH-		
1-98	H	-NH-		
1-99	H	-NH-		

1-100	H	-NH-		
1-101	H	-NH-		
1-102	H	-NH-		
1-103	H	-NH-		
1-104	H	-NH-		
1-105	H	-NHCH ₂ -		
1-106	H	-NHCH ₂ -		
1-107	H	-NHCH ₂ -		

1-108	H	-NHCH ₂ -		
1-109	H	-NHCH ₂ -		
1-110	H	-NHCH ₂ -		
1-111	H	-NHCH ₂ -		
1-112	H	-NHCH ₂ -		
1-113	H	-NHCH ₂ -		
1-114	H	-NHCH ₂ -		
1-115	H	-NHCH ₂		

1-116	H	-NHCH ₂ -		
1-117	H	-NHCH ₂ -		
1-118	H			
1-119	H			
1-120	H			
1-121	H			
1-122	H			
1-123	H	-CH ₂ -		

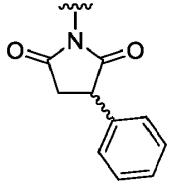
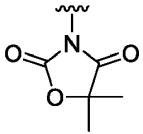
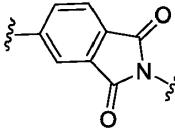
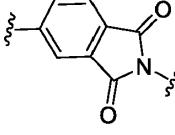
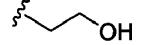
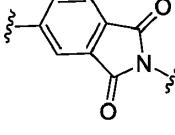
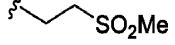
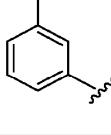
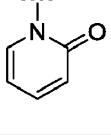
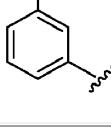
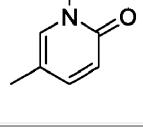
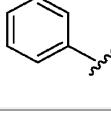
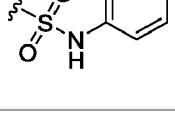
1-124	H	-CH ₂ -		
1-125	H	CH ₂ -		
1-126	H	-CH ₂ -		
1-127	H	-CH ₂ -		
1-128	H	-CH ₂ -		
1-129	H	-CH ₂ -		
1-130	H	-CH ₂ -		
1-131	H	-CH ₂ -		

1-132	H	-CH ₂ -		
1-133	H	-CH ₂ -		
1-134	H	-CH ₂ -		
1-135	H	-CH ₂ -		
1-136	H	-SO ₂ -		
1-137	H	-SO ₂ -		
1-138	H	-SO ₂ -		
1-139	H	-SO ₂ -		

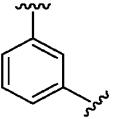
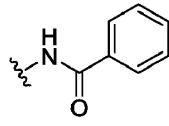
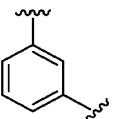
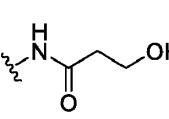
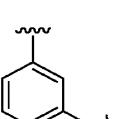
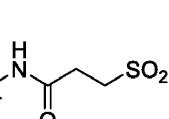
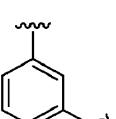
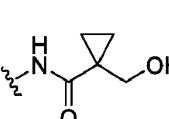
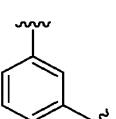
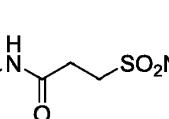
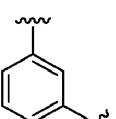
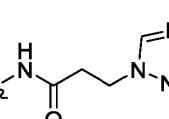
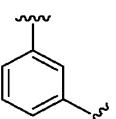
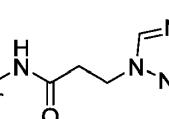
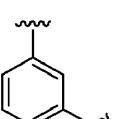
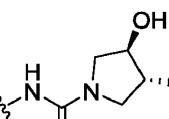
1-140	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-141	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-142	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-143	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-144	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-145	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-146	H	$-\text{SO}_2^-$		
1-147	H	$-\text{SO}_2^-$		

1-148	H	-C(=O)NH-		
1-149	H	C(=O)NH		
1-150	H	-C(=O)NH-		
1-151	H	-C(=O)NH-		
1-152	H	-C(=O)NH-		
1-153	H	-C(=O)NH-		
1-154	H	-C(=O)NH-		
1-155	H	-C(=O)NH-		

1-156	H	-C(=O)NH-		
1-157	H	-C(=O)NH		
1-158	H	-C(=O)NH-		
1-159	H	-C(=O)NH-		
1-160	H	-C(=O)NH-		
1-161	H	-		-
1-162	H	-		-
1-163	H	-		-

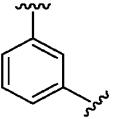
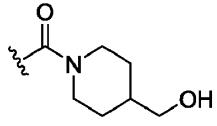
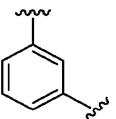
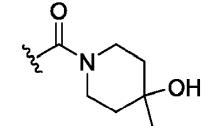
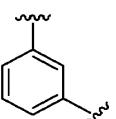
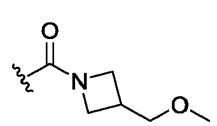
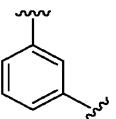
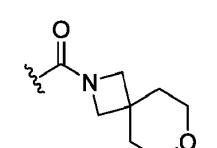
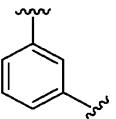
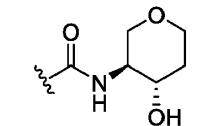
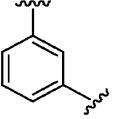
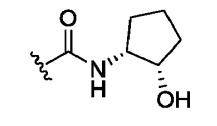
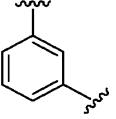
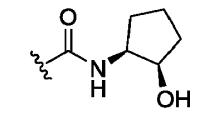
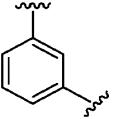
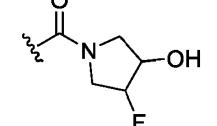
1-164	H	-		-
1-165	H	-		-
1-166	H	O		Me
1-167	H	-O-		
1-168	H	-O-		
1-169	H	-O-		
1-170	H	-O-		
1-171	H	-O-		

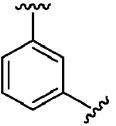
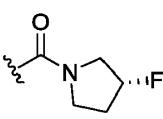
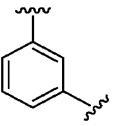
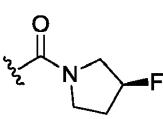
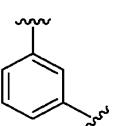
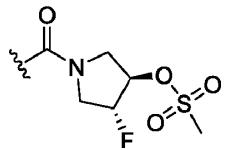
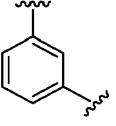
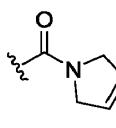
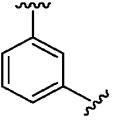
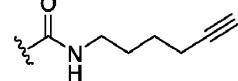
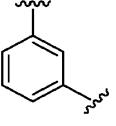
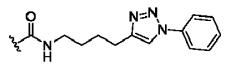
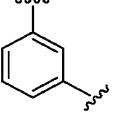
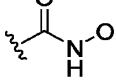
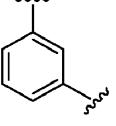
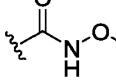
1-172	H	-O-		
1-173	H	-O-		
1-174	H	-O-		
1-175	H	-O-		
1-176	H	-O-		
1-177	H	-O-		
1-178	H	-O-		
1-179	H	-O-		

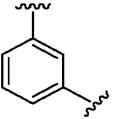
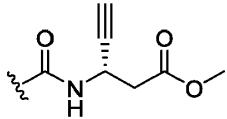
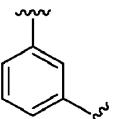
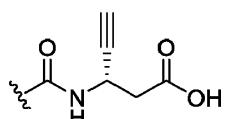
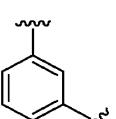
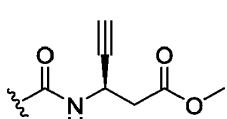
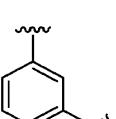
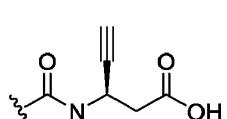
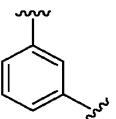
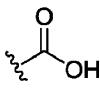
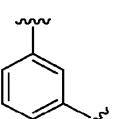
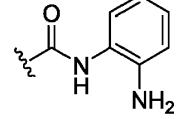
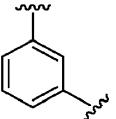
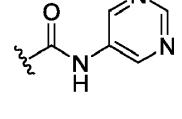
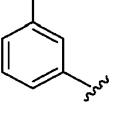
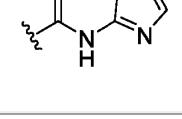
1-180	H	-O-		
1-181	H	-O-		
1-182	H	-O-		
1-183	H	-O-		
1-184	H	-O-		
1-185	H	-O-		
1-186	H	-O-		
1-187	H	-O-		

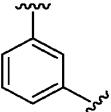
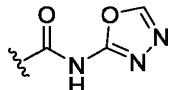
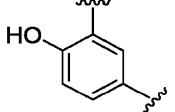
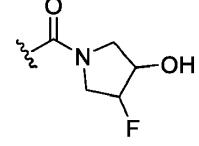
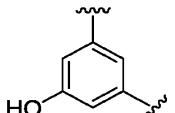
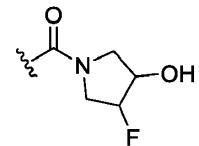
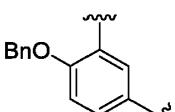
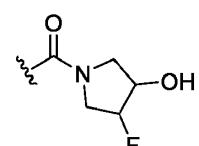
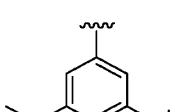
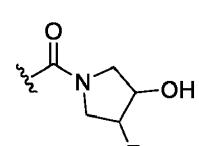
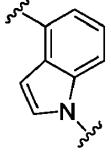
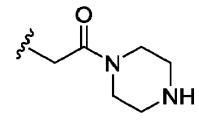
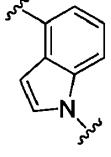
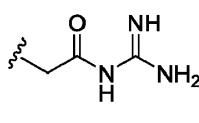
1-188	H	-O-		
1-189	H	-O-		
1-190	H	-O-		
1-191	H	-O-		
1-192	H	-Ov		
1-193	H	-O-		
1-194	H	-O-		
1-195	H	-O-		

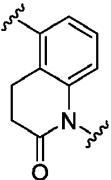
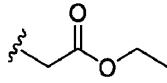
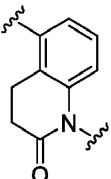
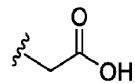
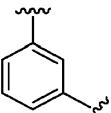
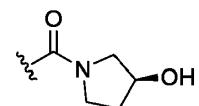
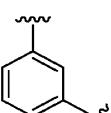
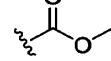
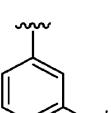
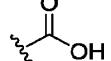
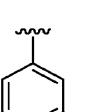
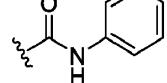
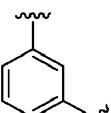
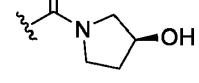
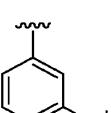
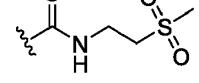
1-196	H	-O-		
1-197	H	-O-		
1-198	H	-O-		
1-199	H	-O-		
1-200	H	-O-		
1-201	H	-O-		
1-202	H	-O-		
1-203	H	-O-		

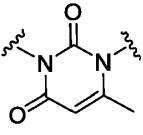
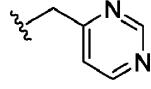
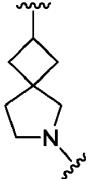
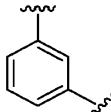
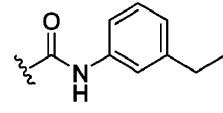
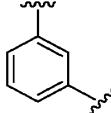
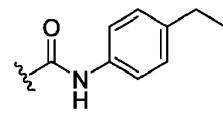
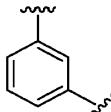
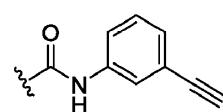
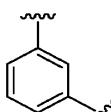
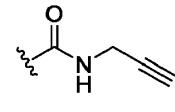
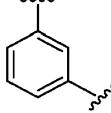
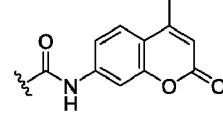
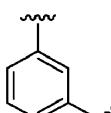
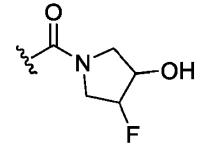
1-204	H	-O-		
1-205	H	-O-		
1-206	H	-O-		
1-207	H	-O-		
1-208	H	-O-		
1-209	H	-O-		
1-210	H	-O-		
1-211 cis racémico)	H	-O-		

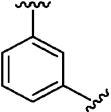
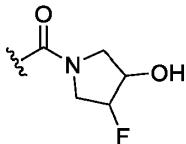
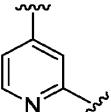
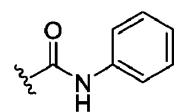
1-212	H	-O-		
1-213	H	-O-		
1-214	H	-O-		
1-215	H	-O-		
1-216	H	-O-		
1-217	H	-O-		
1-218	H	-O-		
1-219	H	-O-		

1-220	H	-O-		
1-221	H	-O-		
1-222	H	-O-		
1-223	H	-O-		
1-224	H	-O-		
1-225	H	-O-		
1-226	H	-O-		
1-227	H	-O-		

1-228	H	-O		
1-229 (trans racémico)	H	-O-		
1-230 (trans racémico)	H	-O-		
1-231 (trans racémico)	H	-O-		
1-232 (trans racémico)	H	-O-		
1-233	H	-O-		
1-234	H	-O-		

1-235	H	-O-		
1-236	H	-O-		
1-237	H	-NHCH ₂ -		
1-238	H	-NHC(=O)-		
1-239	H	-NHC(=O)-		
1-240	H	-NHC(=O)-		
1-241	H	-NHC(=O)-		
1-242	H	-NHC(=O)-		

1-243	H	-CH ₂ -		
1-244	H	-O-		
1-245	H	-O-		
1-246	H	-O-		
1-247	H	-O-		
1-248	H	-O-		
1-249	H	-O-		
1-250 (cis Enant-1)	H	-O-		

1-251 (cis Enant-2)	H	-O-		
1-252	H	-O-		

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

- (6-(Trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4-il)metanamina (Compuesto 1-1);
 (2-([1,1'-Bifenil]-3-iloxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-2);
 5 (2-(3-Fenoxifenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-3);
 (2-(3-(Fenoximetil)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-4);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilanilina (Compuesto 1-5);
 (2-(3-(1*H*-Pirazol-4-il)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-6);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilbenzamida (Compuesto 1-7);
 10 3-((4-(Aminometil-*d*₂)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilbenzamida (Compuesto 1-8);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-fluorobencil)benzamida (Compuesto 1-9);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(benzo[b]tiofen-2-il)metil)benzamida (Compuesto 1-10);
 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metanona (Compuesto 1-11);
 (3-(1*H*-Pirazol-1-il)azetidin-1-il)(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)metanona (Compuesto 1-12);
 15 N-((2*H*-Tetrazol-5-il)methyl)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-13);
 N-(2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)ethyl)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-14);
 N-(2-(1*H*-Tetrazol-1-il)ethyl)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-15);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)benzamida (Compuesto 1-16);
 (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-17);
 20 (R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-18);
 trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica
 (Compuesto 1-19);
 (S,S)-trans-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
 (Compuesto 1-20);
 25 (R,R)-trans-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
 (Compuesto 1-21);
 (R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-22);
 trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
 racémica (Compuesto 1-23);

- ácido (*S*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 1-24); ácido (*R*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 1-25); (*R*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-26); 8-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-1-oxa-3,8-diazzaespiro[4.5]decan-2-ona (Compuesto 1-27);
- 5 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)benzamida (Compuesto 1-28); 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(5-oxopirrolidin-2-il)metil)benzamida racémica (Compuesto 1-29); 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)benzamida (Compuesto 1-30); 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida (Compuesto 1-31);
- 10 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (Compuesto 1-32); (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)benzamida (Compuesto 1-33); 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-sulfamoiletil)benzamida (Compuesto 1-34); 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (Compuesto 1-35);
- 15 15 *trans*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-36); (2-((1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il) metanamina (Compuesto 1-37); 2-4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida (Compuesto 1-38); (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 1-39); (*S*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 1-40);
- 20 20 4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-41); 4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-42); (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-43); (*S*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-44); (*S*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-45);
- 25 25 (*S*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-feniletanona (Compuesto 1-46); (*S*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)etanona (Compuesto 1-47); (*S*)-2-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-4*H*-cromen-4-ona (Compuesto 1-48); (*S*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(piridin-3-il)metanona (Compuesto 1-49); (*S*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(pirimidin-5-il)metanona (Compuesto 1-50);
- 30 30 (*S*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona (Compuesto 1-51); (*S*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 1-52); 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)nicotinamida (Compuesto 1-53); (*R*)-(5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-54);
- 35 35 *trans*-(5-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)(-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-55); 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperidin-1-il)etanona (Compuesto 1-56); 4-2-(4-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Compuesto 1-57);

- (2-((1*H*-Indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-58);
 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(*H*)-ona (Compuesto 1-59);
 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroquinolin-2(*H*)-ona (Compuesto 1-60);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)-*N*-fenilbenzamida (Compuesto 1-68);
 5 3-(((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-*N*-fenilbenzamida (Compuesto 1-105);
 3-(((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)benzamida (Compuesto 1-106);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-bencil-6-metilpirimidin-2,4(1*H,3H*)-diona (Compuesto 1-134);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidin-2,4(1*H,3H*)-diona (Compuesto 1-135);
 10 4'--(Aminometil)-6'-(trifluorometil)-2*H*-[1.2'-bipiridin]-2-ona (Compuesto 1-161);
 1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piridin-2(*H*)-ona (Compuesto 1-169);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-cianoetil)benzamida (Compuesto 1-198);
 1-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)azetidina-3-carbonitrilo (Compuesto 1-199);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(oxetan-3-il)benzamida (Compuesto 1-200);
 15 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1-hidroxiciclobutil)metil)benzamida (Compuesto 1-201);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida (Compuesto 1-202);
 (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-203);
 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-204);
 20 20 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-205);
 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona (Compuesto 1-206);
 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona (Compuesto 1-207);
 25 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(3*S,4S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il)benzamida (Compuesto 1-208);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1*R,2S*)-2-hidroxiciclopentil)benzamida (Compuesto 1-209);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1*S,2R*)-2-hidroxiciclopentil)benzamida (Compuesto 1-210);
 cis-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-211);
 30 (R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-212);
 (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-213);
 (3*R,4R*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetanosulfonato (Compuesto 1-214);
 (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)metanona (Compuesto 1-215);
 35 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(hex-5-in-1-il)benzamida (Compuesto 1-216);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(4-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butil)benzamida (Compuesto 1-217);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-hidroxibenzamida (Compuesto 1-218);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-metoxibenzamida (Compuesto 1-219);
 40 (S)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (Compuesto 1-220);

- Ácido (S)-3-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoico (Compuesto 1-221);
 (R)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (Compuesto 1-222);
 Ácido (R)-3-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoico (Compuesto 1-223);
 Ácido 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoico (Compuesto 1-224);
- 5 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-aminofenil)benzamida (Compuesto 1-225);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(pirimidin-5-il)benzamida (Compuesto 1-226);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(oxazol-2-il)benzamida (Compuesto 1-227);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida (Compuesto 1-228);
- 10 *trans*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-4-hidroxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-229);
trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-230);
trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-4-(benciloxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-231);
- 15 *trans*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-metoxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-232);
 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (Compuesto 1-233);
 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-N-carbamimidoilacetamida (Compuesto 1-234);
- 20 2-(5-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-il)acetato de etilo (Compuesto 1-235);
 Ácido 2-(5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-il)acético (Compuesto 1-236);
 (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-237);
- 25 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)benzoato de metilo (Compuesto 1-238);
 Ácido 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)benzoico (Compuesto 1-239);
 N¹-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-fenilisoftalamida (Compuesto 1-240);
 (S)-N-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)benzamida (Compuesto 1-241);
 N¹-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-(2-(metilsulfonil)etil)isoftalamida (Compuesto 1-242);
- 30 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-1-(pirimidin-4-ilmetil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Compuesto 1-243);
 1-(2-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)etanona (Compuesto 1-244);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(3-etilfenil)benzamida (Compuesto 1-245);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-etilfenil)benzamida (Compuesto 1-246);
- 35 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(3-eticinilfenil)benzamida (Compuesto 1-247);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (Compuesto 1-248);
 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-il)benzamida (Compuesto 1-249);
 (R,S) o (S,R)-*cis*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-250);
- 40 (R,S) o (S,R)-*cis*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-251);

4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilpicolinamida (Compuesto 1-252);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aquí se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos son seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar unidades estructurales y compuestos estables.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. De la misma forma, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el alcance de la presente divulgación. Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos aquí presentados también se consideran divulgadas en el presente documento.

"Farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos efectos biológicos indeseables o que interactúen de manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste en una forma catiónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un anión adecuado, o en realizaciones alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un catión adecuado. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Las sales farmacéuticas típicamente son más solubles y más rápidamente solubles en jugos estomacales e intestinales que las especies no iónicas y por tanto son útiles en formas de dosificación sólidas. Además, debido a que su solubilidad a menudo es función del pH, es posible la disolución selectiva en una u otra parte del tracto digestivo y esta capacidad puede manipularse como un aspecto de los comportamientos de liberación retardada y sostenida. Además, debido a que la molécula formadora de sal puede estar en equilibrio con una forma neutra, se puede ajustar el paso a través de membranas biológicas.

En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito en este documento con un ácido. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento (es decir, la forma de base libre) es básico y se hace reaccionar con un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido metafosfórico. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido 1-hidroxi-2-naftoico; ácido 2,2-dicloroacético; ácido 2-hidroxietanosulfónico; ácido 2-oxoglutárico; ácido 4-acetamidobenzoico; ácido 4-aminosalicílico; ácido acético; ácido adipico; ácido ascóblico (L); ácido aspártico (L); ácido bencenosulfónico; ácido benzoico; ácido canfórico (+); ácido canfor-10-sulfónico (+); ácido cáprico (ácido decanoico); ácido caproico (ácido hexanoico); ácido caprílico (ácido octanoico); ácido carbónico; ácido cinámico; ácido cítrico; ácido ciclámico; ácido dodecilsulfúrico; ácido etano-1,2-disulfónico; ácido etanosulfónico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido galactarico; ácido gentísico; ácido glucoheptónico (D); ácido glucónico (D); ácido glucurónico (D); ácido glutamico; ácido glutárico; ácido glicerofosfórico; ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido isobutírico; ácido láctico (DL); ácido lactobiónico; ácido laurico; ácido maleico; ácido mállico (-L); ácido malónico; ácido mandélico (DL); ácido metanosulfónico; fumarato de monometilo; ácido naftalen-1,5-disulfónico; ácido naftalen-2-sulfónico; ácido nicotínico; ácido oleico; ácido oxálico; ácido palmítico; ácido pamoico; ácido fosfórico; ácido propiónico; ácido piroglutámico (-L); ácido salicílico; ácido sebálico; ácido esteárico; ácido succínico; ácido sulfúrico; ácido tartárico (+ L); ácido tiocianico; ácido toluenosulfónico (p); y ácido undecilénico.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se prepara como una sal de cloruro, sal de sulfato, sal de bromuro, sal de mesilato, sal de maleato, sal de citrato o sal de fosfato. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se prepara como una sal hidrocloruro.

En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con una base. En algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento es ácido y reacciona con una base. En tales situaciones, un protón ácido del compuesto descrito en este documento se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio o un ión aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en este documento se coordinan con una base orgánica, tal como, pero sin limitarse a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, meglumina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en el presente documento forman sales con aminoácidos tales como, pero sin limitarse a, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero sin limitación, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se preparan como sal de sodio, sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de N-metilglucamina o sal de

amonio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento se preparan como una sal de sodio.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente. En algunas realizaciones, los solvatos contienen bien sea cantidades estequiométricas o no

5 estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en este documento se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en este documento. Además, los compuestos proporcionados en este documento existen opcionalmente en formas solvatadas y no solvatadas.

10 Los métodos y formulaciones descritos en este documento incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

15 En algunas realizaciones, los sitios de los radicales orgánicos (por ejemplo, grupos alquilo, anillos aromáticos) de los compuestos descritos en el presente documento son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en los radicales orgánicos reducirá, minimizará o eliminará esta ruta metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un halógeno, deuterio, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo deuteroalquilo.

20 En otra realización, los compuestos descritos en este documento se marcan isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o unidades estructurales fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

25 Los compuestos descritos en este documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como el deuterio proporciona ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos.

30 35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente bien sea en la configuración R o S. Los compuestos aquí presentados incluyen todas las formas diastereoisoméricas, enantioméricas, atropisoméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos y métodos proporcionados en este documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos.

40 45 Los estereoisómeros individuales se obtienen, si se desea, mediante métodos tales como síntesis estereoselectiva y/o separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricas, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en este documento. En otra realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. En otras realizaciones, la separación de los esteroisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y la separación mediante recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas realizaciones, los estereoisómeros se obtienen mediante síntesis estereoselectiva.

50 55 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, están biodisponibles por administración oral mientras que el original no lo está. El profármaco puede ser un sustrato para un transportador. Además o alternativamente, el profármaco también tiene una mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad efectiva en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en este documento, que se administra como un éster (el "profármaco") pero luego se hidroliza metabólicamente para proporcionar la entidad activa. Un ejemplo adicional de profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para revelar la unidad estructural activa. En ciertas realizaciones, tras la administración in vivo,

un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato y ésteres de sulfonato. Véase, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia. En algunas realizaciones, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en este documento se usa para formar un profármaco, en el que el grupo hidroxilo se incorpora en un éster aciloxialquílico, éster alcoxcarboniloxialquílico, éster alquílico, éster arílico, éster fosfato, éster de azúcar, éter y similares. En algunas realizaciones, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en el presente documento es un profármaco en el que el hidroxilo se metaboliza luego in vivo para proporcionar un grupo ácido carboxílico. En algunas realizaciones, se usa un grupo carboxilo para proporcionar un éster o amida (es decir, el profármaco), que luego se metaboliza in vivo para proporcionar un grupo ácido carboxílico. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos de ésteres de alquilo.

Las formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento, en las que el profármaco se metaboliza in vivo para producir un compuesto descrito en el presente documento como se expone en el presente documento, se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento es un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

En realizaciones adicionales u otras, los compuestos descritos en este documento se metabolizan tras su administración a un organismo que necesita producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, incluido un efecto terapéutico deseado.

Un "metabolito" de un compuesto divulgado en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", como se usa en este documento, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales un organismo cambia una sustancia particular. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos divulgados en este documento se identifican opcionalmente bien sea mediante la administración de compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejido del huésped, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y el análisis de los compuestos resultantes.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) descritos en este documento se sintetizan usando técnicas sintéticas estándar o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en este documento.

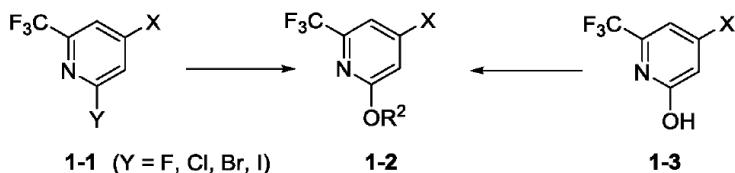
A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

Los compuestos se preparan usando técnicas de química orgánica estándar tales como las descritas en, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry* de March, 6a edición, John Wiley and Sons, Inc. Pueden emplearse condiciones de reacción alternativas para las transformaciones sintéticas descritas en este documento, tales como variación de disolvente, temperatura de reacción, tiempo de reacción, así como diferentes reactivos químicos y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles en fuentes comerciales o se preparan fácilmente.

Las piridinas se preparan usando rutas sintéticas bien conocidas (véase Allais et al. *Chem. Rev.*, 2014, 114, p10829-10868 y las referencias citadas) y estas se funcionalizan adicionalmente para proporcionar piridinas 2-sustituidas usando una variedad de métodos. En algunas realizaciones, las 2-cloropiridinas se obtienen a partir de la cloración directa de una piridina usando un reactivo de cloración adecuado. En algunas realizaciones, el reactivo de cloración es Cl₂. En algunas realizaciones, las 2-cloropiridinas se preparan a partir del tratamiento de 2-hidroxipiridinas con POCl₃. En otras realizaciones, las 2-cloropiridinas se preparan mediante la cloración de un N-óxido de piridina con un reactivo de cloración adecuado. En algunas realizaciones, el reactivo de cloración es POCl₃, fosgено o trifosgeno. Las 2-aminopiridinas se preparan mediante una variedad de métodos. En algunas realizaciones, las 2-aminopiridinas se convierten en 2-halopiridinas usando la reacción de Sandmeyer. En otras realizaciones, las 2-aminopiridinas se preparan a partir de la reacción del N-óxido correspondiente mediante tratamiento con t-butilamina/Ts₂O seguido de desprotección in situ (véase Yin et al. *J. Org. Chem.*, 2007, 72, p4554 -4557 y referencias citadas). Las piridinas 2-

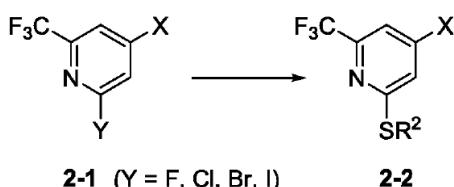
trifluorometil sustituidas se preparan mediante una variedad de rutas. En algunas realizaciones, se hace reaccionar 2-yodopiridina con (trifluorometil)cobre para producir 2-trifluorometilpiridina (véase Cottet and Schlosser Eur. J. Org. Chem., 2002, 2, p327-330).

En algunas realizaciones, los compuestos enlazados a O de Fórmula (I) que tienen la estructura general 1-2 se preparan como se muestra en el Esquema 1.

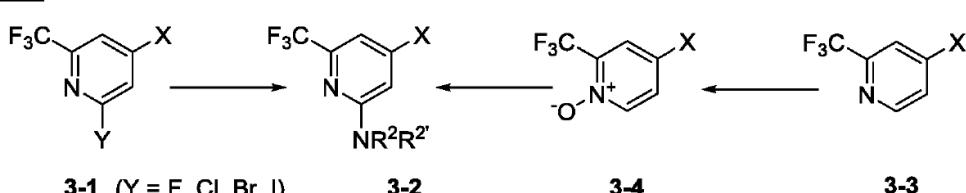
Esquema 1

En algunas realizaciones, la 2-halopiridina 1-1 sustituida en 4 se trata con un alcohol R²OH apropiadamente sustituido en presencia de una base fuerte usando un disolvente polar adecuado para proporcionar 1-2. En algunas realizaciones, la base fuerte es KO'Bu. En algunas realizaciones, el disolvente polar es DMF. En algunas realizaciones, si R² es arilo o heteroarilo, se puede emplear una base más suave adecuada. En algunas realizaciones, la base más suave es Cs₂CO₃. En otras realizaciones, 1-2 se prepara a partir de 2-hidroxipiridina (2-piridona) 1-3. En algunas realizaciones, la o-alquilación se realiza con una base adecuada y un agente alquilante en un disolvente orgánico apropiado proporciona 1-2. En algunas realizaciones, la base adecuada es Ag₂CO₃. En otras realizaciones, el agente alquilante adecuado es R²-Br o R²-I. En otras realizaciones, se utilizan condiciones de Mitsunobu para lograr la misma transformación.

En algunas realizaciones, las 2-tioalquilpiridinas/2-tioarilpiridinas 2-2 (compuestos de Fórmula (I) que contienen un enlace azufre), se preparan mediante el tratamiento de la 2-halopiridina 2-1 correspondiente con el tiol R²SH apropiado y una base adecuada en un disolvente adecuado (esquema 2). En algunas realizaciones, la base adecuada es Cs₂CO₃. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es DMF

Esquema 2

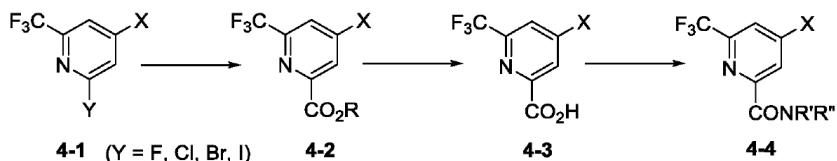
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) en los que hay un grupo de enlace de amina (Y = NR²R²) se sintetizan de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3

En algunas realizaciones, el desplazamiento nucleofílico de una 2-halopiridina 3-1 usando una amina NHR²R² y una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado proporciona 3-2. En algunas realizaciones, el calor y la presión facilitan la reacción. En algunas realizaciones, la base adecuada es KO'Bu. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico adecuado es DMF. En algunas realizaciones, también se usa un catalizador de paladio o cobre. En algunas realizaciones, las piridinas de estructura general 3-3 se oxidan al N-óxido (3-4) usando un oxidante adecuado. En algunas realizaciones, el oxidante adecuado es mCPBA. En algunas realizaciones, el tratamiento del N-óxido con una amina NHR²R² en presencia de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) y una base orgánica adecuada en un disolvente produce 3-2 (véase Londregan Org. Lett., 2010, 12, p5254- 5257). En algunas realizaciones, la base orgánica adecuada es iPrEt₂N. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es CH₂Cl₂.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un enlace amida (4-4) se preparan como se muestra en el Esquema 4.

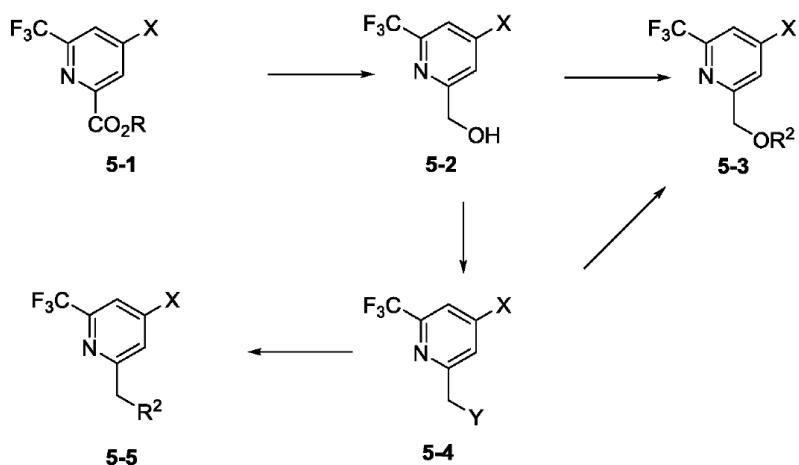
Esquema 4



- En algunas realizaciones, la 2-halopiridina 4-1 puede tratarse con CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado para producir el éster 4-2. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es $PdCl_2(PPh_3)_4$. En algunas realizaciones, la base es NaOAc. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es MeOH. En algunas realizaciones, el éster se hidroliza usando LiOH acuoso con un disolvente orgánico adecuado para producir el ácido 4-3. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es MeOH o THF. En algunas realizaciones, se usan condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar con una amina apropiadamente sustituida HNR'R" para producir la amida 4-4.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un enlace metilenoxi o metileno se preparan como se muestra en el Esquema 5.

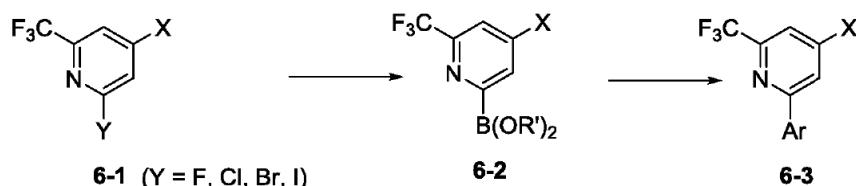
Esquema 5



- 15 En algunas realizaciones, el éster 5-1 se reduce al alcohol 5-2 usando un agente reductor adecuado en un disolvente apropiado. En algunas realizaciones, el agente reductor adecuado es NaBH₄. En algunas realizaciones, el disolvente apropiado es MeOH. En algunas realizaciones, el alcohol 5-2 se convierte en éter 5-3 usando el protocolo de reacción de Mitsunobu. En otras realizaciones, el alcohol 5-2 se convierte en 5-4 halogenado usando un reactivo halogenante apropiado. En algunas realizaciones, Y = Br en 5-4. En algunas realizaciones, el reactivo halogenante es TPP o CBr₄.
20 En algunas realizaciones, el desplazamiento del grupo saliente en 5-4 con un alcohol o fenol produce 5-3. En otras realizaciones, el compuesto 5-4 se hace reaccionar con otros nucleófilos en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto 5-5 unido por metíleno. En algunas realizaciones, la base es NaH. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es THF.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un enlace a un sustituyente arilo (o heteroarilo) se preparan como se describe en el Esquema 6.

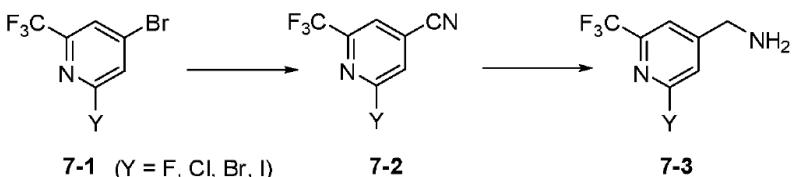
Esquema 6



En algunas realizaciones, el compuesto de 2-halopiridina de estructura general 6-1 se convierte en el correspondiente ácido 2-borónico o derivado de éster de 2-boronato 6-2 usando metodologías estándar, tales como las descritas en Liu et al, ARKIVOC, 2013, (i) p135-153. En algunas realizaciones, una reacción de Suzuki que emplea 6-2 y un bromuro o yoduro de arilo (o heteroarilo) apropiadamente sustituido usando un catalizador de paladio en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado produce el compuesto 6-3. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$. En otras realizaciones, la base adecuada es K_2CO_3 . En otras realizaciones, el disolvente es DMF. En otras realizaciones, el compuesto 6-1 se acopla con un éster/ácido aril (o heteroaril) borónico usando condiciones estándar para que la reacción de Suzuki produzca 6-3 directamente.

Las 4-aminometilpiridinas se preparan usando varias rutas conocidas por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, las 4-aminometilpiridinas se preparan como se describe en el Esquema 7.

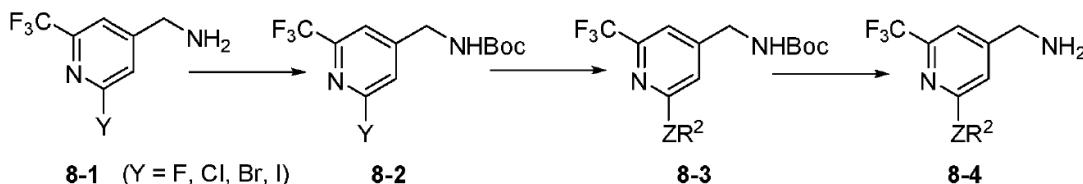
Esquema 7



En algunas realizaciones, el derivado de éster 4-bromo-2-picolínico 7-1 (Esquema 7) se convierte en el análogo 4-ciano 7-2 con $Zn(CN)_2$ en presencia de un catalizador de paladio adecuado. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio adecuado es $Pd(PPh_3)_4$. En algunas realizaciones, la reducción del nitrilo con un agente reductor adecuado proporciona la metilamina 7-3. En algunas realizaciones, el agente reductor es $CoCl_2$ y $NaBH_4$. En algunas realizaciones, el uso de $NaBD_4$ en lugar de $NaBH_4$ permite la preparación de la deuterometilamina correspondiente.

En algunas realizaciones, los compuestos de piridina que contienen un sustituyente 4-aminometilo se preparan como se muestra en el Esquema 8.

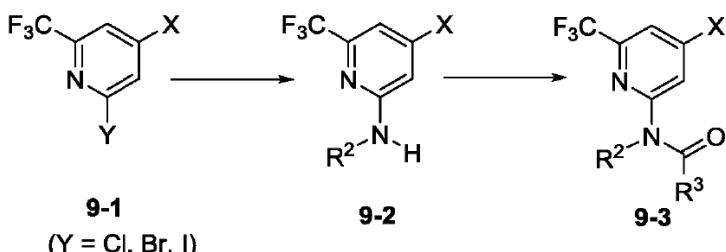
Esquema 8



En algunas realizaciones, la 4-aminometilpiridina 8-1 apropiadamente funcionalizada se trata con Boc_2O para producir 8-2. En algunas realizaciones, 8-2 se transforma en 8-3 usando los procedimientos descritos en este documento para instalar el sustituyente apropiado $-ZR^2$. En algunas realizaciones, la desprotección de la amina con TFA o HCl proporciona 8-4 como la sal correspondiente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un enlace amida (9-3) se preparan como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



En algunas realizaciones, la 2-halopiridina 9-1 se trata con una amina NH_2R^2 en presencia de una base adecuada y en un disolvente orgánico para producir 9-2. En algunas realizaciones, la base adecuada es KO^tBu . En algunas realizaciones, el disolvente orgánico adecuado es DMF. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido R^3CO_2H producen la amida 9-3.

En algunas realizaciones, los compuestos se preparan como se describe en los Ejemplos.

Cierta terminología

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud tienen las definiciones que se dan a continuación. El uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluye", "incluyen" e "incluido", no es limitante. Los títulos de las secciones que se utilizan en este documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como una limitación del asunto objeto descrito.

Como se usa en este documento C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃.. C₁-C_x. Solo a modo de ejemplo, un grupo designado como "C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la unidad estructural, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Por tanto, sólo a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo., iso-butilo, sec-butilo y t-butilo.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el grupo "alquilo" tiene de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, un alquilo C₁-C₁₀. Siempre que aparece aquí, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada entero en el rango dado; Por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 10 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún rango numérico. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C₁-C₆. En un aspecto, el alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo o hexilo.

Un grupo "alquieno" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquieno por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. En algunas realizaciones, un alquieno es un alquieno C₁-C₆. En otras realizaciones, un alquieno es un alquieno C₁-C₄. Los grupos alquieno típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

"Deuteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde 1 o más átomos de hidrógeno de un alquilo están reemplazados por deuterio.

El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquenilo tiene la fórmula -C(R)=CR₂, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(CH₃)=CHCH₃, y -CH₂CH=CH₂.

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquinilo tiene la fórmula -C≡C-R, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen -C≡CH, -C≡CCH₃ -C≡CCH₂CH₃,-CH₂C≡CH.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se define en el presente documento.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)_xH_y, donde x es 0 y y es 2, o donde x es 1 y y es 1, o donde x es 2 y y es 0.

El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ electrones π , donde n es un entero. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico ("arilo", por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos donde los átomos que forman el esqueleto del anillo son todos átomos de carbono. Por tanto, el término distingue anillos carbocíclicos de los "heterocíclicos" o "heterociclos" en los que el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono. En algunas realizaciones, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas realizaciones, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos. En algunas realizaciones, los carbociclos bicíclicos están fusionados, en puente o espirocíclicos.

Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En un aspecto, arilo es fenilo o naftilo. En algunas realizaciones, un arilo es un fenilo. En algunas realizaciones, un arilo es un arilo C₆-C₁₀. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es monorradical o dirradical (es decir, un grupo arileno).

El término cicloalquilo se refiere a un radical no aromático alifático monocíclico o policíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. En algunas realizaciones, los cicloalquilos son compuestos espirocíclicos o con puentes. En algunas realizaciones, los cicloalquilos se fusionan opcionalmente con un anillo aromático y el punto de unión está en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y bicilo[1.1.1]pentilo. En algunas realizaciones, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆.

El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, halo es flúor, cloro o bromo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo C₁-C₆.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos del esqueleto del alquilo se seleccionan de un átomo distinto al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno (por ejemplo, -NH-, -N(alquilo), azufre o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo está unido al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalúcicos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el anillo (s), donde cada heteroátomo en el anillo (s) se selecciona de O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 3 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que ningún anillo contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen anillos que tienen de 3 a 10 átomos en su sistema de anillos y los grupos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos que tienen de 5 a 10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-il, pirrolin-3-il, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, indolin-2-onilo, isoindolin-1-onilo, isoindoline-1,3-dionilo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, isoindoline-1,3-ditionilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos anteriores están unidos bien se a a C (o enlazados a C) o unidos a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye tanto pirrol-1-il (unido a N) como pirrol-3-il (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-il o imidazol-3-il (ambos unidos a N) o imidazol-2-il, imidazol-4-il o imidazol-5-il (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzofusionados. Los heterociclos no aromáticos están opcionalmente sustituidos con una o dos unidades estructurales oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona. En algunas realizaciones, al menos uno de los dos anillos de un heterociclo bicíclico es aromático. En algunas realizaciones, ambos anillos de un heterociclo bicíclico son aromáticos. En algunas realizaciones, los heterociclos bicíclicos están fusionados, en puente o espirocíclicos.

Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilos monocíclicos y heteroarilos bicíclicos. Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo y tiaadiadiazinilo, furazanililo y tiazanilo. Los heteroarilos monocíclicos incluyen indolizina, indol, benzofuran, benzotiofen, indazol, bencimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene de 1 a 4 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉.

Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalúcico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo se fusiona con un arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidin-2-

onilo, pirrolidinil-2,5-pirrolidinil-2,5-ditonilo, pirrolidinil-2,5-dionilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-onilo o tiazolidin-2-onilo. El término heteroalicíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluidos, pero no limitados a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas

realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, los heterocicloalquilos bicíclicos están fusionados, en puente o espirocíclicos.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos unidades estructurales cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. En un aspecto, cuando un grupo descrito en el presente documento es un enlace, el grupo referenciado está ausente, lo que permite que se forme un enlace entre los grupos identificados restantes.

El término "unidad estructural" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las unidades estructurales químicas a menudo son entidades químicas reconocidas incrustadas o adjuntas a una molécula.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo de referencia está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -OH, -CO₂H, -alquilo CO₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquil), -C(=O)N(alquil)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquil), -S(=O)₂N(alquil)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquilito, arilito, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, y arilsulfona. En algunas otras realizaciones, los sustituyentesopcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄alquilo), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, -S alquilo C₁-C₄, -S(=O) alquilo C₁-C₄, y -S(=O)₂ alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, los sustituyentesopcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas realizaciones, un sustituyenteopcional en un átomo de carbono alifático (acílico o cíclico) incluye oxo (=O).

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interactuar con un objetivo bien sea directa o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, para limitar la actividad del objetivo, o para extender la actividad del objetivo.

El término "modulador", como se usa en este documento, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo bien sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista, degradador o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un modulador es un antagonista. En algunas realizaciones, un modulador es un degradador.

Los términos "administra", "administrar", "administración" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a los métodos que pueden usarse para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos descritos en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en este documento se administran por vía oral.

Los términos "coadministración" o similares, como se usan en este documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferente momento.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utilizan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis.

Los términos "potencia" o "potenciar", como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar bien sea la potencia o la duración de un efecto deseado. Por tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad potenciadora eficaz", como se usa en el presente

documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término "combinación farmacéutica", como se usa en este documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un co-agente, se administran simultáneamente a un paciente en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se utilizan como sinónimos.

El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

Los términos "trato", "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección bien sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados aquí como referencia para tal divulgación.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran bien sea solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se puede realizar mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, la administración por vía enteral (incluyendo sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, suppositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardíaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, administración intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítreo, epidural y subcutánea), inhalatoria, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirio, gotas para el oído, intranasal, vaginal), aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Solo a modo de ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar localmente en el área que necesita tratamiento, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se presentan como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario o pasta.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen tabletas, cápsulas de ajuste rápido hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las tabletas pueden fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes

- lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Las tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, las tabletas están recubiertas o ranuradas y se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas de ajuste rápido pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicos líquidos. En algunas realizaciones, se agregan estabilizadores. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.
- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma de polvo o en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua salina o estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente.
- Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.
- Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.
- Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal manera que el compuesto no entre de forma significativa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semiliquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para administración en ojos, oídos o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, de 0.001% a 10% p/p, por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación.
- Las composiciones farmacéuticas para la administración por inhalación se administran convenientemente desde un insuflador, paquetes presurizados con nebulizador u otros medios convenientes para administrar un aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad

medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres desde los que se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

5 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

10 Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

En una realización, los compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiaría de la inhibición o reducción de la actividad de LOXL2. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un mamífero que necesite tal tratamiento, implican la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en este documento o una sal, metabolito activo, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho mamífero.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el compuesto o compuestos descritos en este documento se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o rango de dosis.

25 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible o de otra manera en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se usa en pacientes, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que se está tratando y actualmente está en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el fin de prevenir una reaparición de los síntomas de la enfermedad o afección.

30 En ciertas realizaciones en las que la condición del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos se administra de forma crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

40 En ciertas realizaciones en las que el estado de un paciente mejora, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). En realizaciones específicas, la duración de la suspensión del fármaco es de entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días o más de 28 días. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco es, solo a modo de ejemplo, del 10% al 100%, incluido a modo de ejemplo solo el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

45 Una vez que se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Subsecuentemente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la enfermedad, trastorno o afección mejorada. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

50 La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero no obstante es determinado de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto o huésped que se está tratando.

55 En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos están típicamente en el intervalo de 0.01 mg a 5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos son

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

En una realización, las dosificaciones diarias apropiadas para el compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal. En algunas realizaciones, la dosificación diaria o la cantidad de activo en la forma de dosificación son menores o mayores que los rangos indicados en el presente documento, en base a una serie de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosificaciones diarias y unitarias se alteran dependiendo de una serie de variables que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando y el criterio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la LD₅₀ y la ED₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. En ciertas realizaciones, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se utilizan para formular el rango de dosificación diaria terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente eficaz para uso en mamíferos, incluidos humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos en este documento se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con una toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el rango de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, hay realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es: (a) administrada sistémicamente al mamífero; y/o (b) administrada por vía oral al mamífero; y/o (c) administrada por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) administrada mediante inyección al mamífero; y/o (e) administrada por vía tópica al mamífero; y/o (f) administrada de forma no sistémica o local al mamífero.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, existen realizaciones adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra al mamífero varias veces durante un día.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un descanso del fármaco, en el que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En una realización, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes anticancerosos.

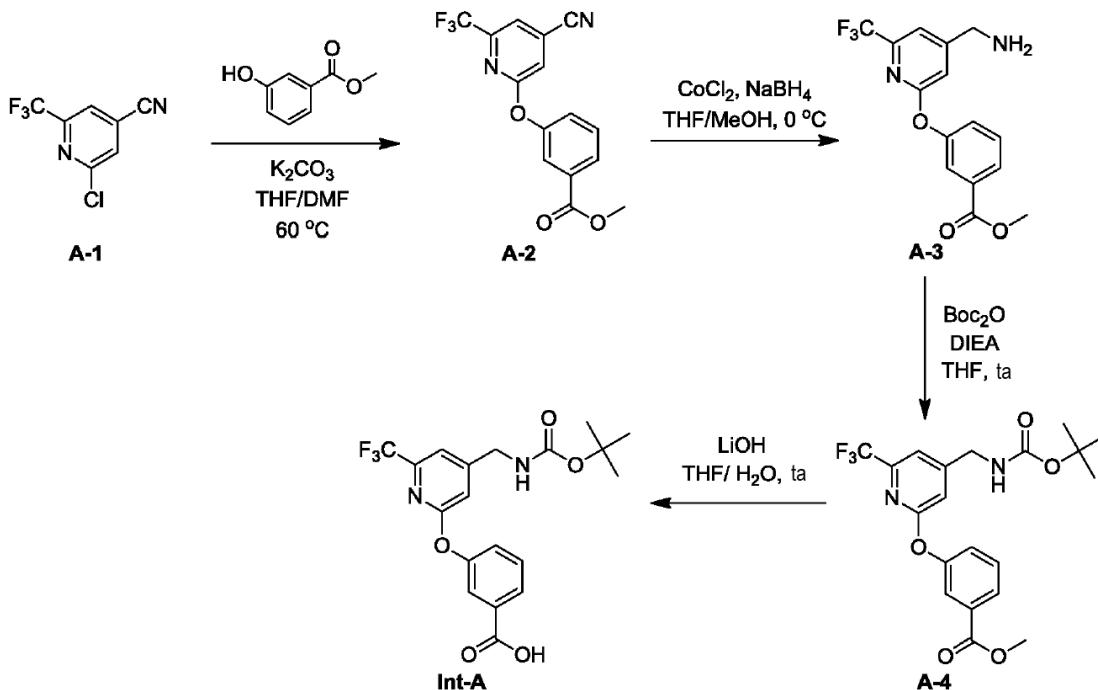
En una realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se potencia mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí solo tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico general para el paciente). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa al administrar uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

En una realización específica, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un segundo agente terapéutico, en el que el compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico modula diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, proporcionando así un beneficio general mayor que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos solo.

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En ciertas realizaciones, se utilizarán diferentes dosificaciones terapéuticamente efficaces de los compuestos divulgados en este documento para formular la composición farmacéutica y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos divulgados en este documento se administren en combinación con uno o más agentes adicionales, tal

- como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similar. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se determinan opcionalmente por medios similares a los expuestos anteriormente para los propios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en este documento abarcan el uso de dosificación metrónómica, es decir, proporcionar dosis más bajas y más frecuentes con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito en este documento, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente que se usa en combinación se administran simultáneamente o en diferentes momentos y/o en rangos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento combinado incluye además tratamientos periódicos que comienzan y terminan en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.
- 5 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar las condiciones para las que se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores (por ejemplo, la enfermedad, trastorno o condición que padece el sujeto; la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto). Por tanto, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.
- 10 15 Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se esté tratando, y así sucesivamente. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra simultáneamente bien sea con uno o más de otros agentes terapéuticos, o de forma secuencial.
- 20 25 En las terapias de combinación, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en este documento) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, solo a modo de ejemplo, en una forma única, unificada, o en múltiples formas (por ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras separadas).
- 30 35 Los compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como las terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administración de la composición que contiene un compuesto varía. Por tanto, en una realización, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan como profilácticos y se administran continuamente a sujetos con propensión a desarrollar afecciones o enfermedades para prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en el presente documento se administra tan pronto como sea posible después de que se detecte o sospeche la aparición de una enfermedad o afección, y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la duración requerida para el tratamiento varía y la duración del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito en este documento o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.
- 40 45 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con quimioterapia, terapia de bloqueo hormonal, radioterapia, anticuerpos monoclonales o combinaciones de los mismos.
- En un aspecto, el compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra o se formula en combinación con uno o más agentes anticancerígenos.
- 45 Ejemplos
- 50 Los siguientes ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en este documento.
- Los ejemplos que no se incluyen en las reivindicaciones adjuntas son solo para fines de referencia.
- Síntesis de Int-A



Etapa 1: 3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo (A-2)

A una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo A-1 (4.0 g, 19.4 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (3.24 g, 21.3 mmol) en una mezcla de THF/DMF (4:1, 55 ml), se le añadió carbonato de potasio (8.0 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. El THF se evaporó bajo presión reducida y la mezcla de reacción restante se sometió a partición entre agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos), proporcionando el compuesto A-2 en forma de un sólido de color amarillo claro (5.63 g, 91%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.85 (s, 3H); Masa de LCMS: 323.0 (M^++1).

Etapa 2: 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo (A-3)

A una solución agitada de 3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi) benzoato de metilo A-2 (1.5 g, 4.65 mmol) en THF/MeOH (1:1, 140 ml) a 0°C, se añadió en porciones CoCl_2 (1.8 g, 13.98 mmol) seguido de NaBH_4 (1.77 g, 46.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a partición entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica de agua se filtró a través de Celite y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto A-3 como un aceite de color ámbar (1.38 g, 92%) que no requirió de purificación adicional. $.^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.65 (br m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (br m, 1H), 3.80 - 3.83 (m, 5H); LCMS Mass: 327.0 (M^++1).

Etapa 3: 3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo (A-4)

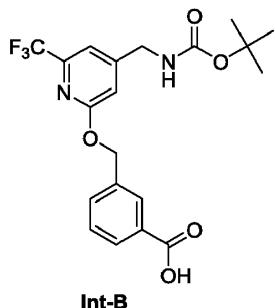
A una solución agitada de éster A-3 (1.38 g, 4.24 mmol) en THF (25 ml) a 0°C, se le añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1.29 g, 5.94 mmol) y DIET (2.21 ml, 12.74 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó (sílica gel; EtOAc al 0-60% en hexanos), proporcionando el compuesto A-4 en forma de un aceite de color ámbar (1.42 g, 78%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.85 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.13 (br m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 427.0 (M^++1).

Etapa 4: ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoico (Int-A)

A una solución agitada de éster A-4 (1.42 g, 3.34 mmol) en una mezcla de THF/H₂O (6:1, 21 ml) se le añadió LiOH acuoso 4 M (17 ml, 68 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a pH 3-4 usando ácido cítrico saturado concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir Int-A como un

sólido blanquecino (1.2 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.17 (br s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.66 (br m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.12 (br m, 1H), 4.25 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 413.0 ($\text{M}^+ + 1$).

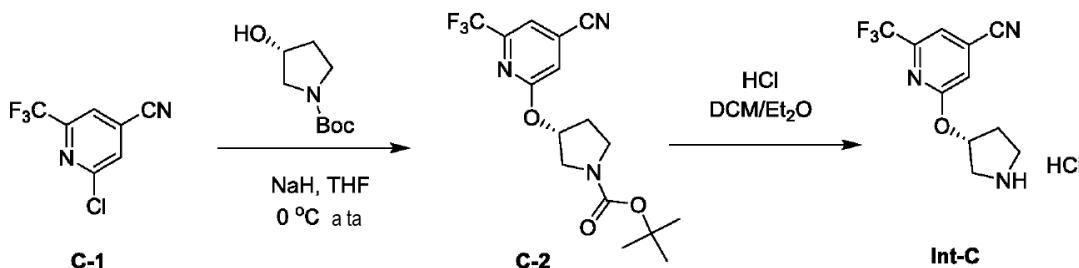
Síntesis de Int-B



- 5 Ácido 3-(((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)benzoico (Int-B)

El compuesto del título (Int-B) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-A, utilizando metil éster del ácido 3-(hidroximetil)benzoico en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.99 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 427.0 ($M^+ + 1$).

- 10 Síntesis de Int-C



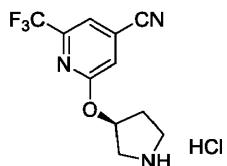
Etapa 1: 3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-Butilo (C-2)

A una solución agitada de (R)-1-N-boc-3-hidroxipirrolidina (250 mg, 1.34 mmol) en THF (4 ml) a 0°C, se añadió NaH (64 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral), 1.60 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. Se añadió una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo C-1 (276 mg, 1.34 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos), proporcionando el compuesto C-2 como un aceite incoloro (317 mg, 66%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.20 - 3.45 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); LCMS Mass: 258.0 (M^++1 - Boc).

Etapa 2: clorhidrato de (*R*)-2-(Pirrolidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-C)

A una solución agitada de C-2 (313 mg, 0.876 mmol) en DCM (3 ml) a TA, se le añadió HCl 2 M en Et₂O (3 ml, 6.0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto Int-C (229 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.45 (br s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 3H), 2.10 - 2.40 (m, 2H); LCMS Mass: 258.0 (M⁺+1).

Síntesis de Int-D

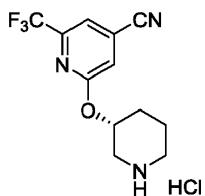


Int-D

clorhidrato de (*S*)-2-(Pirrolidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-D)

El compuesto del título (Int-D) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando (*S*)-1-*N*-boc-3-hidroxipirrolidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (br s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 3H), 2.10 - 2.40 (m, 2H); LCMS Mass: 258.0 ($M^+ + 1$).

5 Síntesis de Int-E

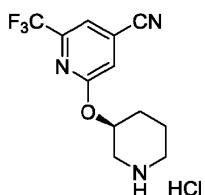


Int-E

clorhidrato de (*R*)-2-(Piperidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-E)

El compuesto del título (Int-E) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando (*R*)-1-*N*-boc-3-hidroxipiperidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.20 - 3.50 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 1H); LCMS Mass: 272.0 ($M^+ + 1$).

10 Síntesis de Int-F

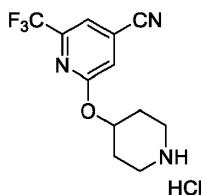


Int-F

clorhidrato de (*S*)-2-(Piperidin-3-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-F)

15 El compuesto del título (Int-F) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando (*S*)-1-*N*-boc-3-hidroxipiperidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.20 - 3.50 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 3H), 1.71 (m, 1H); LCMS Mass: 272.0 ($M^+ + 1$).

Síntesis de Int-G

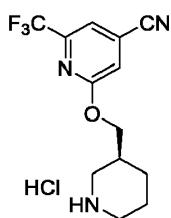


Int-G

clorhidrato de 2-(Piperidin-4-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-G)

El compuesto del título (Int-G) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando 1-boc-4-hidroxipiperidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (br s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.05 - 3.30 (m, 4H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 1.85 - 2.00 (m, 2H); LCMS Mass: 272.0 ($M^+ + 1$).

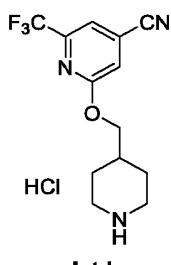
25 Síntesis de Int-H

**Int-H**

clorhidrato de (S)-2-(Piperidin-3-ilmetoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-H)

- El compuesto del título (Int-H) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando (S)-N-boc-3-piperidinmetanol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.02 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.16 - 4.35 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.60 - 1.90 (m, 3H), 1.25 - 1.40 (m, 2H); LCMS Mass: 286.0 ($M^{+}+1$).

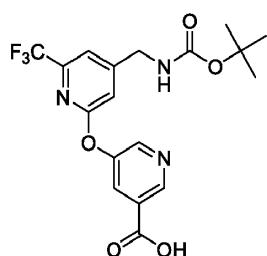
Síntesis de Int-I

**Int-I**

clorhidrato de 2-(Piperidin-4-ilmetoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (Int-I)

- 10 El compuesto del título (Int-I) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-C, utilizando 1-boc-4-(hidroximetil)piperidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 1.40 - 1.60 (m, 2H); LCMS Mass: 286.0 ($M^{+}+1$).

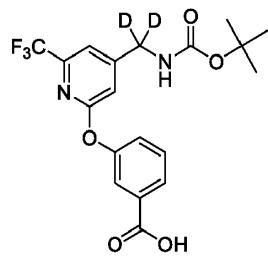
Síntesis de Int-J

**Int-J**

Ácido 5-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)nicotínico (Int-J)

El compuesto del título (Int-J) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-A, utilizando metil éster del ácido 5-hidroxi-nicotínico en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.24 - 4.29 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS Mass: 414.0 ($M^{+}+1$).

- 20 Síntesis de Int-K



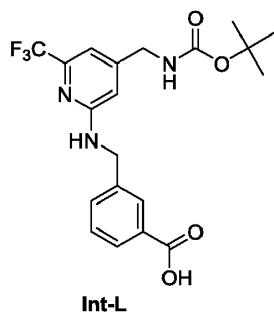
Int-K

Ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoico (Int-K)

El compuesto del título (Int-K) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-A, utilizando NaBD₄, THF-d₆, y MeOH-d₄ en la Etapa 2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.00 (br s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 415.0 (M⁺1).

5

Síntesis de Int-L



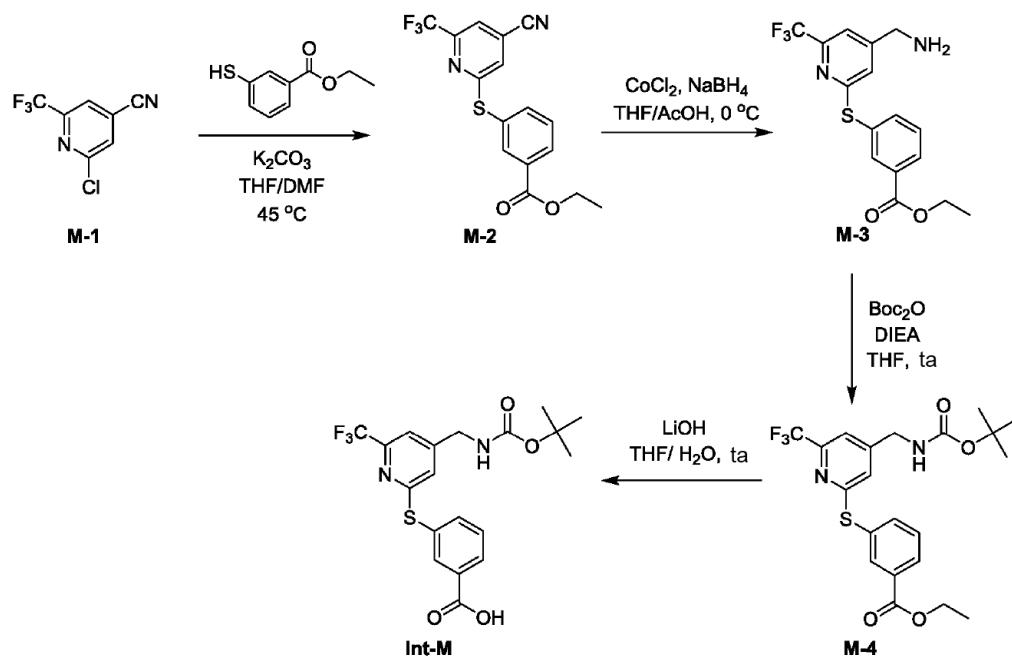
Int-L

Ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzoico (Int-L)

El compuesto del título (Int-L) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-A, utilizando clorhidrato de 3-(aminometil)benzoato de metilo en la Etapa 1. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 12.82 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS Mass: 426.0 (M⁺1).

10

Síntesis de Int-M



Etapa 1: Etil 3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)benzoato (M-2)

El compuesto del título (M-2) (680 mg, 100%) se preparó a partir de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (M-1) y 3-sulfanilbenzoato de etilo, utilizando el procedimiento descrito para Int-A, Etapa 1. LCMS Mass: 353.0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2: Etil 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)benzoato (M-3)

- 5 A una solución agitada del compuesto M-2 (680 mg, 1.93 mmol) en THF (10 ml) y ácido acético (6 ml) a 0°C, se le añadió en porciones CoCl_2 (626 mg, 4.82 mmol) seguido de NaBH_4 (365 mg, 9.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego se calentó hasta TA y se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a partición entre agua y EtOAc y se agitó durante 15 min. La capa orgánica acuosa se filtró a través de Celite y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto M-3 (565 mg) que se usó sin purificación adicional. Masa de LCMS: 357.0 357.0 ($M^+ + 1$).
- 10

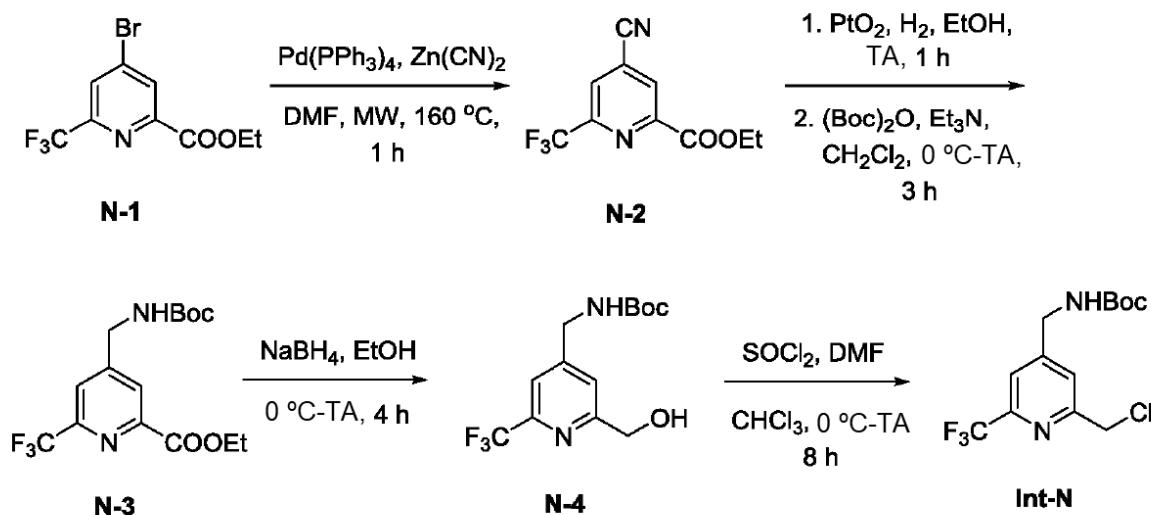
Etapa 3: Etil 3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)benzoato (M-4)

El compuesto del título (M-4) (410 mg, 57%) se preparó a partir del compuesto M-1 utilizando el procedimiento descrito para Int-A, Etapa 3. LCMS Mass: 457.0 ($M^+ + 1$).

15 Etapa 4: ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)tio)benzoico (Int-M)

El compuesto del título (Int-M) (340 mg, 88%) se preparó a partir del compuesto M-4 utilizando el procedimiento descrito para Int-A, Etapa 4. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.00 - 8.10 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); LCMS Mass: 429.0 ($M^+ + 1$).

Síntesis de Int-N



- 20 Etapa 1: Etil 4-ciano-6-(trifluorometil)picolinato (N-2)
- A una solución agitada de 4-bromo-6-(trifluorometil)picolinato de etilo N-1 (1 g, 3.35 mmol) en DMF (10 ml) a TA, se le añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (589 mg, 5.03 mmol) seguido de por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (387 mg, 0.33 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón durante 10 min. La mezcla de reacción se colocó en un sintetizador de microondas Biotage y se agitó a 160°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 4% en hexanos), proporcionando el compuesto N-2 (400 mg, 49%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
- 25 Etapa 2: 4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)picolinato de etilo (N-3)

A una solución agitada del compuesto N-2 (250 mg, 1.02 mmol) en etanol (10 ml) a TA, se le añadió PtO_2 (25 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo hidrógeno (1 atmósfera de presión) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la Celite se lavó con etanol (10 ml). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para obtener la amina deseada.

La amina se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se le añadió dicarbonato de di-tert-butilo (0.35 ml, 1.54 mmol) seguido de TEA (0.43 ml, 3.07 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 15% en hexanos), proporcionando el compuesto N-3 (180 mg, 50%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.46 - 4.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS Mass: 349.1 ($M^+ + 1$).

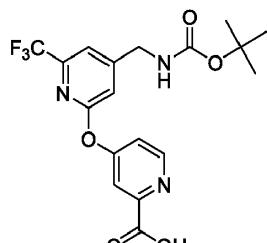
Etapa 3: ((2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (N-4)

A una solución agitada del compuesto N-3 (180 mg, 0.52 mmol) en etanol (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se añadió NaBH_4 (79 mg, 2.07 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada. Solución de NH_4Cl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto N-4 (100 mg, 63%) como un jarabe viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.41 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); LCMS Mass: 306.9 ($M^+ + 1$).

Etapa 4: ((2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (Int-N)

A una solución agitada de ((2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo N-4 (60 mg, 0.2 mmol) en CHCl_3 (5 ml) a 0°C, se añadieron cloruro de tionilo (0.02 ml, 0.29 mmol) seguido de DMF (cat), gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 ml), se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH ~ 8 y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir Int-N (45 mg) como un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.48 (br s, 9H); LCMS Mass: 325.2 ($M^+ + 1$).

Síntesis de Int-O

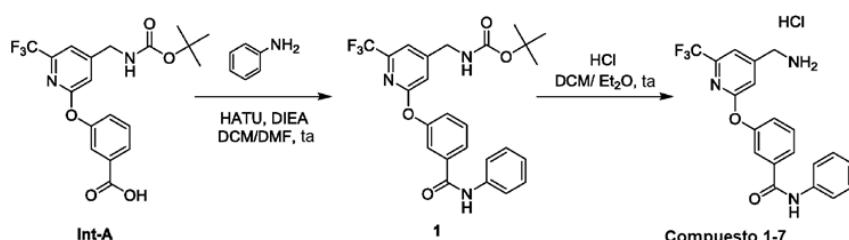


Int-O

Ácido 4-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)picolínico (Int-O)

El compuesto del título (Int-O) se preparó usando el procedimiento descrito para Int-A, utilizando metil éster del ácido 4-hidroxi-piridin-2-carboxílico en la Etapa 1. LCMS Mass: 414.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 1: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilbenzamida (Compuesto 1-7)



Etapa 1: ((2-(3-(fenilcarbamoyl)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (1)

A una solución agitada de Int-A (750 mg, 1.82 mmol) en una mezcla de DCM/DMF (3:1, 12 ml), se le añadió HATU (1.04 g, 2.74 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron anilina (219 mg, 2.35 mmol) y DIEA (702

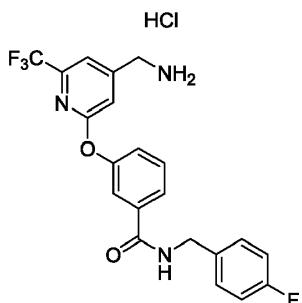
mg, 5.44 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. El DCM se evaporó bajo presión reducida y la mezcla de reacción restante se sometió a partición entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-60% en hexanos), proporcionando el compuesto 1 (630 mg, 71%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H

- 5 RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.27 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.06 - 7.13 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS Mass: 510.0 ($M^++\text{Na}$) y 432.0 ($M^+-\text{C}_4\text{H}_8$).

Etapa 2: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilbenzamida (Compuesto 1-7)

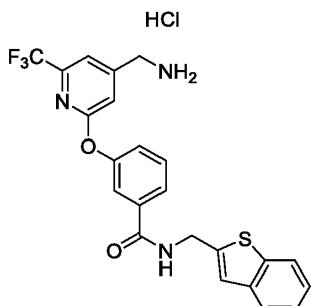
- 10 A una mezcla agitada de amida 1 (630 mg, 1.29 mmol) en DCM (27 ml) a TA, se le añadió HCl 2 M en Et_2O (9.69 ml, 19.38 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió más HCl 2 M en Et_2O (9 ml, 18.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título 1-7 (375 mg, 69%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.35 (s, 1H), 8.56 (br s, 3H), 7.84 - 7.90 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 4.23 (m, 2H); LCMS Mass: 388.0 (M^++1).

- 15 Ejemplo 2: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(4-fluorobencil)benzamida (Compuesto 1-9)



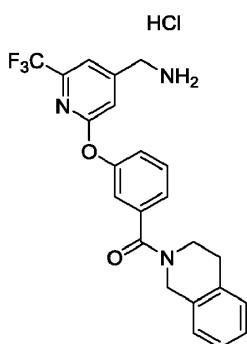
El compuesto del título (1-9) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 4-fluorobencil amina en la Etapa 1. LCMS Mass: 420.0 (M^++1).

- 20 Ejemplo 3: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(benzo[b]tiofen-2-il)metil)benzamida (Compuesto 1-10)



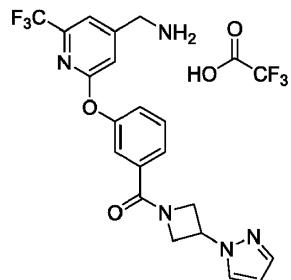
El compuesto del título (1-10) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1-benzotiofen-2-il metilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 458.0 (M^++1).

- 25 Ejemplo 4: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona (Compuesto 1-11)



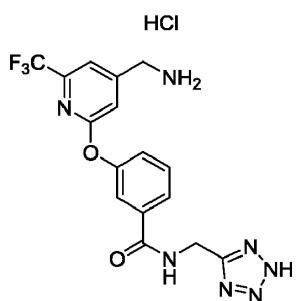
El compuesto del título (1-11) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en la Etapa 1. LCMS Mass: 428.0 (M^++1).

5 Ejemplo 5: trifluoroacetato de (3-(1*H*-Pirazol-1-il)azetidin-1-il)(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)metanona (Compuesto 1-12)



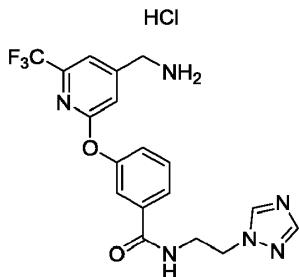
10 El compuesto del título (1-12) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1-(azetidin-3-il)-1*H*-pirazol en la Etapa 1. El compuesto 1-12 se purificó a través de HPLC preparativa (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD columna de 5 μM 50 x100mm; eluyendo con 10-90% ACN/H₂O que contiene 0.1% TFA, durante 20 min). LCMS Mass: 418.0 (M^++1).

Ejemplo 6: clorhidrato de *N*-(2*H*-Tetrazol-5-il)metil)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-13)



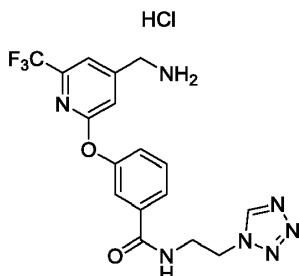
15 El compuesto del título (1-13) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (2*H*-tetrazol-5-il)amina en la Etapa 1. LCMS Mass: 394.0 (M^++1).

Ejemplo 7: clorhidrato de *N*-(2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)ethyl)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-14)



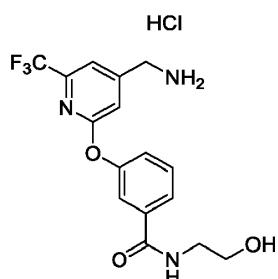
El compuesto del título (1-14) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanamina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 - 8.80 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.62 - 3.66 (m, 2H); LCMS Mass: 407.0 ($M^{+}+1$).

5 Ejemplo 8: clorhidrato de *N*-(2-(1*H*-Tetrazol-1-il)etil)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamida (Compuesto 1-15)



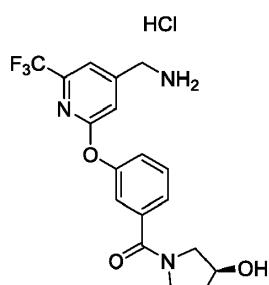
10 El compuesto del título (1-15) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)etanamina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.55 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.60 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 4.24 (m, 2H), 3.67 - 3.71 (m, 2H); LCMS Mass: 408.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 9: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (Compuesto 1-16)



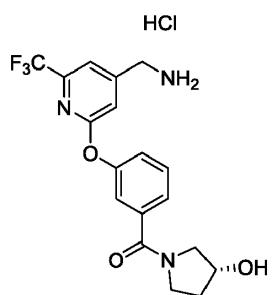
15 El compuesto del título (1-16) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-aminoetanol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 - 8.60 (br m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.19 - 4.23 (m, 2H), 3.47 - 3.51 (m, 2H), 3.29 - 3.33 (m, 2H); LCMS Mass: 356.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 10: clorhidrato de (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-17)



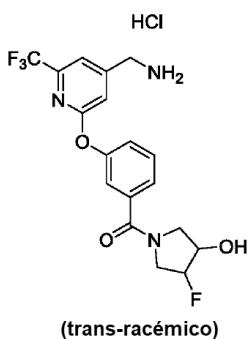
20 El compuesto del título (1-17) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (S)-3-pirrolidinol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 3H), 3.20 - 3.60 (m, 5H), 1.70 - 2.00 (m, 2H); LCMS Mass: 382.0 ($M^{+}+1$).

25 Ejemplo 11: clorhidrato de (R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-18)



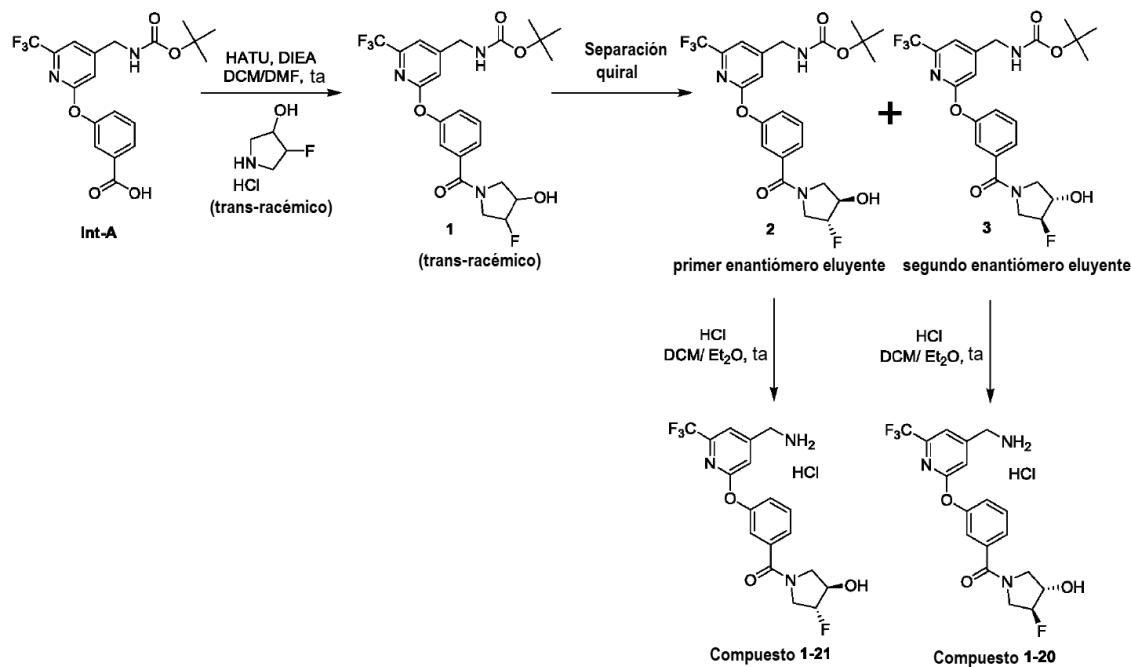
El compuesto del título (1-18) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (*R*)-3-pirrolidinol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (br s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 3H), 3.18 - 3.58 (m, 5H), 1.70 - 1.95 (m, 2H); LCMS Mass: 382.0 (M^++1).

- 5 Ejemplo 12: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans-racémica (Compuesto 1-19)



El compuesto del título (1-19) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato *trans*-4-fluoro-3-hidroxipirrolidina racémico en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (br s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 - 4.30 (br m, 3H), 3.45 - 3.92 (m, 4H); LCMS Mass: 400.0 ($M^{+}+1$).

- Ejemplo 13: clorhidrato de (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-20)



Etapa 1: ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de -*trans*-*tert*-butilo racémico (1)

Se prepararon dos lotes de reacción iguales separados de la siguiente manera: A una solución agitada de Int-A (750 mg, 1.82 mmol) en una mezcla de DCM/DMF (3:1, 11 ml), se añadió HATU (1.0 g, 2.63 mmol) mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron clorhidrato de *trans*-4-fluoro-3-hidroxipirrolidina racémica (304 mg, 2.14 mmol) y DIEA (938 mg, 7.27 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2.5 h. En este punto, se combinaron ambos lotes de reacción y se evaporó el DCM bajo presión reducida. La mezcla de reacción restante se sometió a partición entre agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10-100% en hexanos), para proporcionar el compuesto 1 (1.58 g, 87%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.10 - 4.30 (m, 3H), 3.45 - 3.90 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); LCMS Mass: 522.0 ($M^++\text{Na}$).

Etapa 2: ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de (*R,R*)-*trans*-*tert*-butilo (2) y ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de (*S,S*)-*trans*-*tert*-butilo (3)

El compuesto 2 (102 mg) y el compuesto 3 (88 mg) se obtuvieron ambos del compuesto 1 (300 mg, 0.60 mmol) mediante separación por HPLC quiral (Chiral Pak ADH, 250 x 20 mm, columna 5 μm , eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:isopropanol (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA), tasa de flujo 18 mL/min), en donde el compuesto 2 fue el primero en eluir y el compuesto 3 fue el segundo en eluir.

Compuesto 2: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 - 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS Mass: 500.0 (M^++1). Análisis de HPLC quiral: $R_t = 11.84$ min columna Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm , eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:EtOH (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA) durante 25 mins; tasa de flujo 1.0 mL/min).

Compuesto 3: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.45 - 3.90 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LCMS Mass: 500.0 (M^++1). Análisis de HPLC quiral: $R_t = 14.71$ min (Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm , eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:EtOH (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA) durante 25 mins; tasa de flujo 1.0 mL/min).

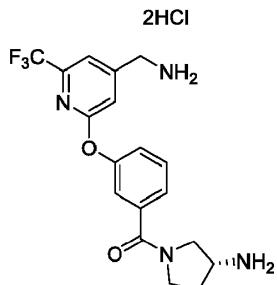
Etapa 3: clorhidrato de (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-20)

El compuesto del título (1-20) (77 mg, 100%) se preparó a partir del compuesto 3 (88 mg, 0.176 mmol) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 5.57 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 - 4.30 (br m, 3H), 3.30 - 3.92 (m, 4H); LCMS Mass: 400.0 (M^++1).

Ejemplo 14: clorhidrato de (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-21)

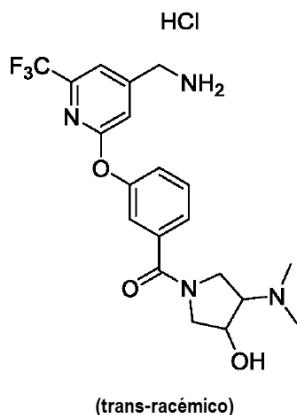
El compuesto del título (1-21) (89 mg, 100%) se preparó a partir del compuesto 2 (102 mg, 0.204 mmol) (del Ejemplo 13, Etapa 2) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.61 (br s, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 5.62 (br m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12 - 4.30 (br m, 3H), 3.30 - 3.92 (m, 4H); LCMS Mass: 400.0 (M^++1).

Ejemplo 15: diclorhidrato de (*R*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-22)



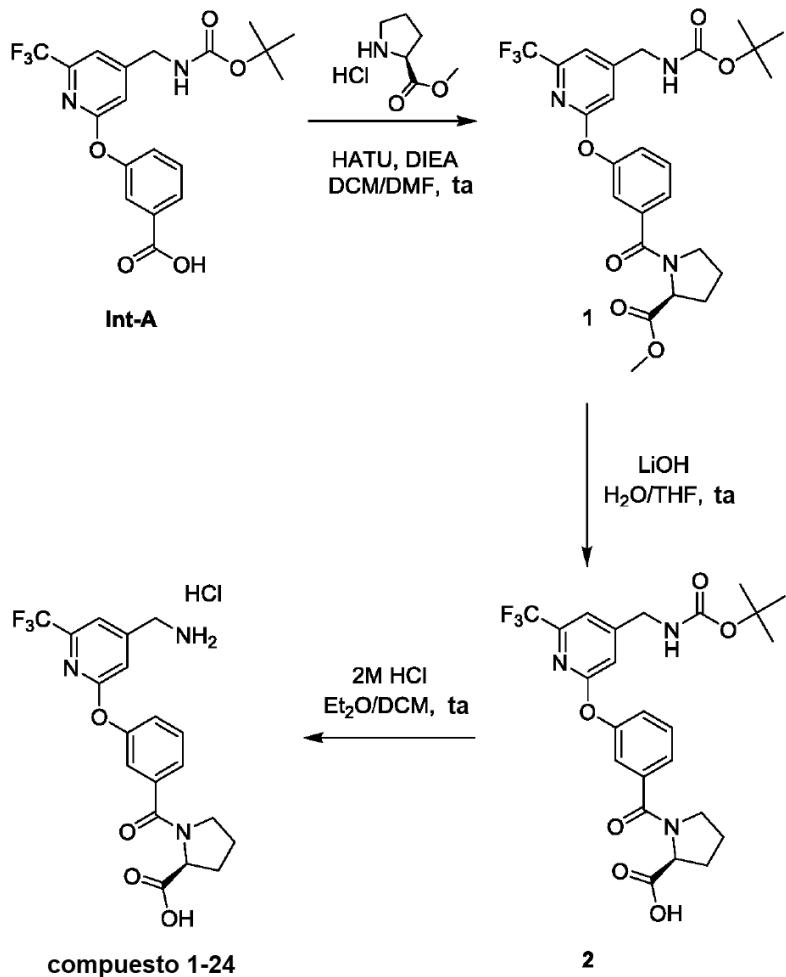
El compuesto del título (1-22) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en la Etapa 1. LCMS Mass: 381.0 (M^++1).

Ejemplo 16: clorhidrato de *trans*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-23)



5 El compuesto del título (1-23) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando trans-4-(dimetilamino)-3-pirrolidinol racémico en la Etapa 1. LCMS Mass: 425.0 (M^++1).

Ejemplo 17: clorhidrato de ácido (S)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 1-24)



10 Etapa 1: -(3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (1)

El compuesto del título (1) (117 mg, 92%) se preparó a partir de Int-A y clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo, utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 1. LCMS Mass: 546.0 ($M^+ + Na$).

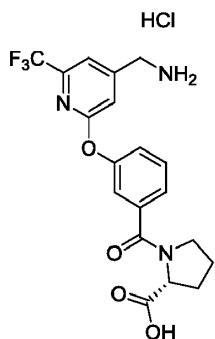
Etapa 2: ácido (S)-1-(3-((4-((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (2)

- 5 A una solución agitada del éster 1 (117 mg, 0.223 mmol) en una mezcla de THF (1.5 ml) y agua (0.75 ml) a TA, se le añadió una solución acuosa de LiOH 4 M (1.1 ml, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El THF se eliminó bajo presión reducida y la mezcla restante se diluyó con agua y se acidificó a pH 3-4 con una solución saturada acuosa de ácido cítrico. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó a alto vacío para producir el compuesto 2 (87 mg, 77%) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.47 - 7.64 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.75 - 1.90 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (br m, 9H); LCMS Mass: 532.0 ($M^+ + Na$).
- 10

Etapa 3: clorhidrato de ácido (S)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 1-24)

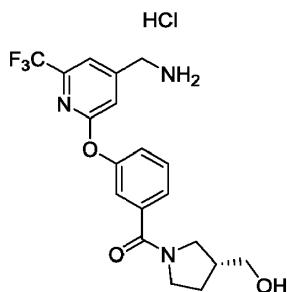
- 15 El compuesto del título (1-24) (31 mg, 41%) se preparó a partir de ácido 2, utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. LCMS Mass: 410.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 18: clorhidrato de ácido (R)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (Compuesto 1-25)



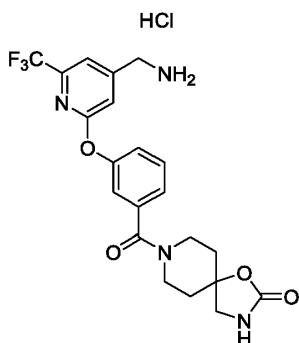
- 20 El compuesto del título (1-25) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 17, utilizando clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo en la Etapa 1. LCMS Mass: 410.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19: clorhidrato de (R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-26)



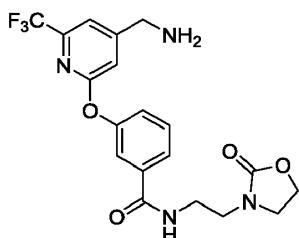
- 25 El compuesto del título (1-26) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ilmetanol en la Etapa 1. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 4.19 - 4.24 (m, 2H), 3.17 - 3.60 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); LCMS Mass: 396.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 20: clorhidrato de 8-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (Compuesto 1-27)



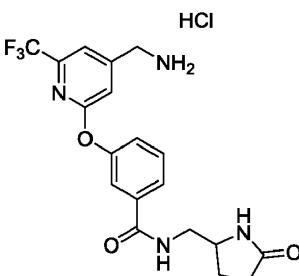
El compuesto del título (1-27) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en la Etapa 1. LCMS Mass: 451.0 (M^++1).

5 Ejemplo 21: 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-(2-oxooxazotidin-3-il)etil)benzamida (Compuesto 1-28)



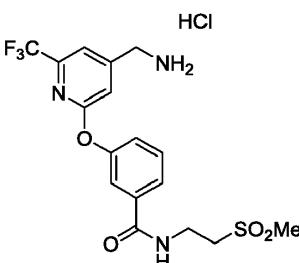
El compuesto del título (1-28) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 3-(2-aminoethyl)-1,3-oxazolidin-2-ona en la Etapa 1. LCMS Mass: 425.0 (M^++1).

10 Ejemplo 22: clorhidrato de 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)benzamida racémica (Compuesto 1-29)



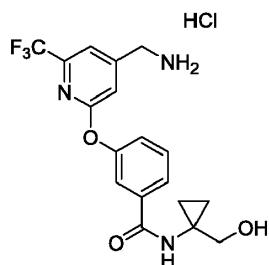
El compuesto del título (1-29) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 5-(aminometil)-2-pirrolidona racémica en la Etapa 1. LCMS Mass: 409.0 (M^++1).

15 Ejemplo 23: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)benzamida (Compuesto 1-30)



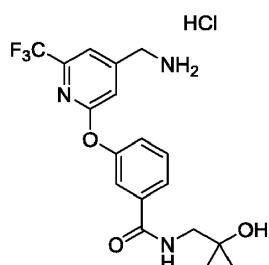
20 El compuesto del título (1-30) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (m, 1H), 8.64 (br s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 - 3.64 (m, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); LCMS Mass: 418.0 (M^++1).

Ejemplo 24: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida (Compuesto 1-31)



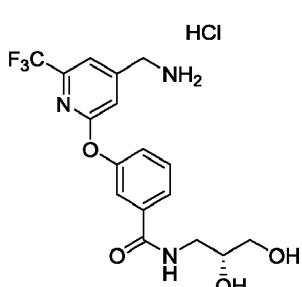
5 El compuesto del título (1-31) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando (1-aminociclopropil)metanol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.47 - 3.51 (m, 2H), 0.65 - 0.78 (m, 4H); LCMS Mass: 382.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 25: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (Compuesto 1-32)



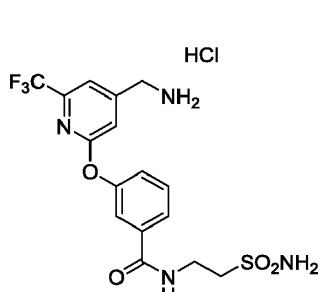
10 El compuesto del título (1-32) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en la Etapa 1. LCMS Mass: 384.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 26: clorhidrato de (R)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2,3-dihidroxipropil)benzamida (Compuesto 1-33)



15 El compuesto del título (1-33) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando (R)-3-amino-1,2-propanodiol en la Etapa 1. LCMS Mass: 386.0 ($M^{+}+1$).

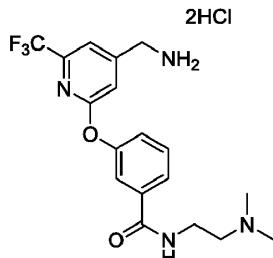
Ejemplo 27: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-sulfamoyletil)benzamida (Compuesto 1-34)



20 El compuesto del título (1-34) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-aminoetano-1-sulfonamida en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (m, 1H), 8.54 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H),

7.62 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.19 - 4.23 (m, 2H), 3.59 - 3.63 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 2H); LCMS Mass: 419.0 (M^++1).

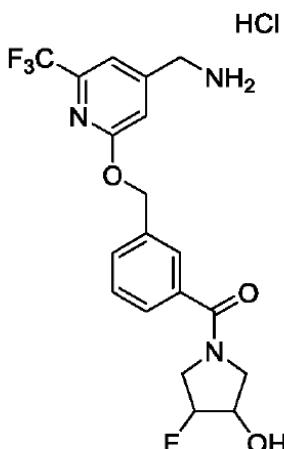
Ejemplo 28: diclorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (Compuesto 1-35)



5

El compuesto del título (1-35) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-(dimetilamino)etilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 383.0 (M^++1).

Ejemplo 29: clorhidrato de *trans*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-36)

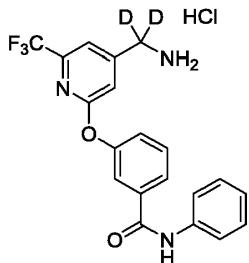


(trans-racémico)

10

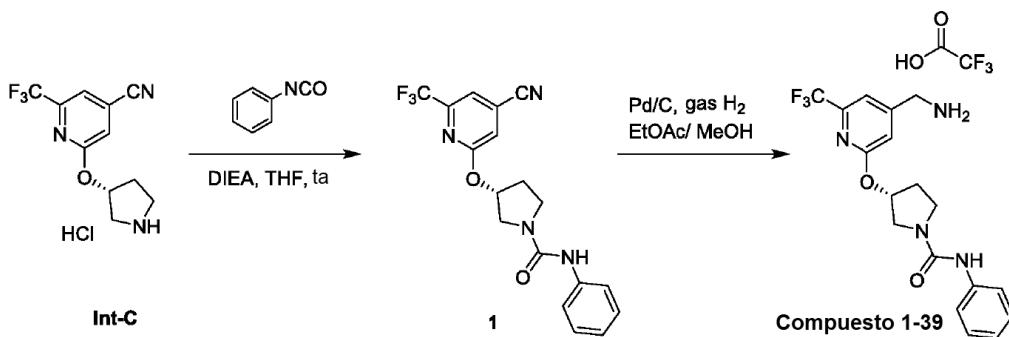
El compuesto del título (1-36) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-B y clorhidrato de *trans*-4-fluoro-3-hidroxipirrolidina racémica en la Etapa 1. LCMS Mass: 414.0 (M^++1).

Ejemplo 30: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil-*d*₂)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilbenzamida (Compuesto 1-8)



15 El compuesto del título (1-8) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-K en la Etapa 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.33 (s, 1H), 8.51 (br s, 3H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 7.72 - 7.79 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 1H); LCMS Mass: 390.0 (M^++1).

Ejemplo 31: trifluorooacetato de (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 1-39)



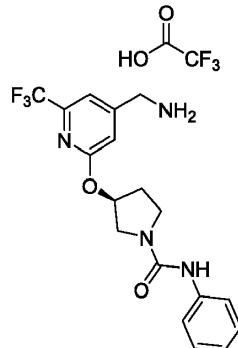
Etapa 1: (*R*)-3-((4-Ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (1)

A una solución agitada de Int-C (225 mg, 0.766 mmol) y DIEA (248 mg, 1.92 mmol) en THF (4 ml) a TA, se le añadió fenil isocianato (137 mg, 1.15 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3.5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-25% en DCM), para producir el compuesto 1 (288 mg, 100%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.10 - 2.40 (m, 2H); LCMS Mass: 377.0 (M⁺+1).

Etapa 2: trifluoroacetato de (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 1-39)

Una mezcla de carboxamida 1 (288 mg, 0.765 mmol), Pd al 10% en peso sobre carbono (0.076 mmol) y EtOAc: MeOH (1:1, 6 ml), se agitó a TA bajo 1 atmósfera de gas H₂. Después de 3 h, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD columna de 5 μM 50 x 100 mm; eluyendo con 10-90% de ACN/H₂O que contenía 0.1% de TFA, durante 20 min) para producir el compuesto 1-39 (265 mg, 70%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (br s, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.41 - 3.78 (m, 4H), 2.10 - 2.40 (m, 2H); LCMS Mass: 381.0 (M⁺+1).

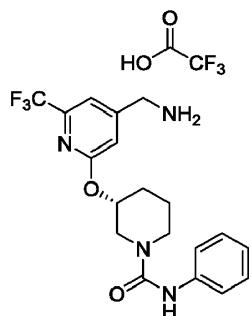
Ejemplo 32: trifluoroacetato de (*S*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 1-40)



20

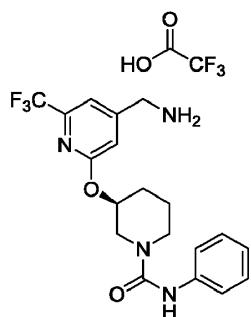
El compuesto del título (1-40) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-D en la Etapa 1. LCMS Mass: 381.0 (M⁺+1).

Ejemplo 33: trifluoroacetato de (*R*)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-43)



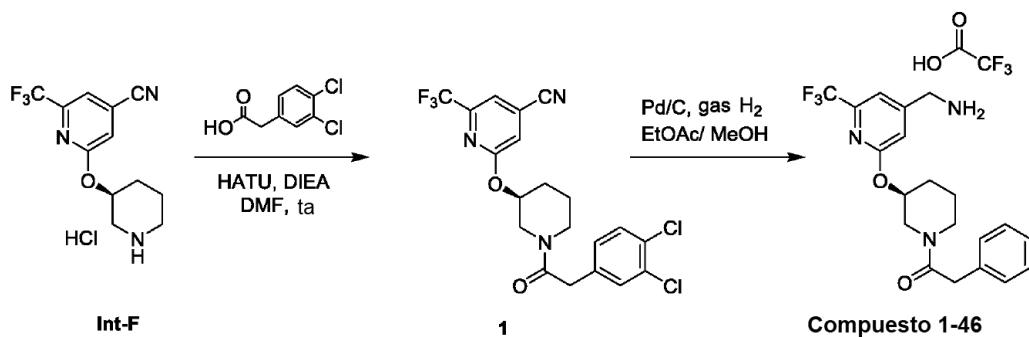
El compuesto del título (1-43) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-E en la Etapa 1. LCMS Mass: 395.0 (M⁺+1).

5 Ejemplo 34: trifluoroacetato de (S)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-44)



El compuesto del título (1-44) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-F en la Etapa 1. LCMS Mass: 395.0 (M⁺+1).

10 Ejemplo 35: trifluoroacetato de (S)-1-((3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-feniletanona (Compuesto 1-46)



Etapa 1: (S)-2-((1-(2-(3,4-Diclorofenil)acetil)piperidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (1)

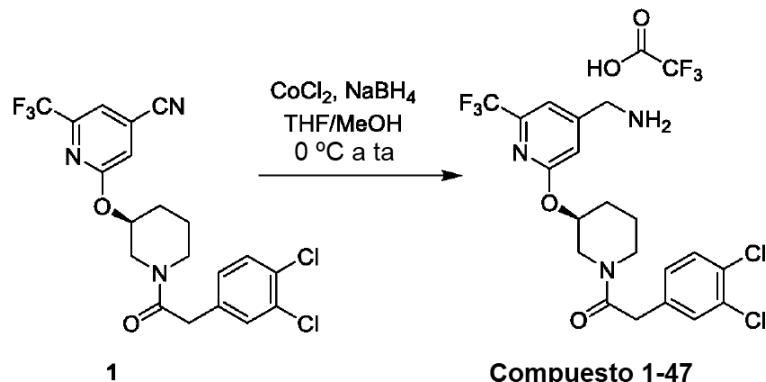
Una solución de ácido 3,4-diclorofenilacético (150 mg, 0.731 mmol) y HATU (370 mg, 0.974 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 20 min. Se añadieron Int-F (150 mg, 0.487 mmol) y DIEA (252 mg, 1.95 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Agua (50 ml), salmuera (20 ml) y solución acuosa. Se añadió una solución de HCl 2 M (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos), proporcionando el compuesto 1 (180 mg, 81%) como un aceite incoloro. ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.37 - 7.60 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.30 - 4.00 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 1H); LCMS Mass: 458.0 (M⁺+1).

Etapa 2: trifluoroacetato de (S)-1-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-feniletanona (Compuesto 1-46)

El compuesto del título (1-46) (68 mg, 34%) se preparó a partir de (S)-2-((1-(2-(3,4-diclorofenil)acetil)piperidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, Etapa 2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-

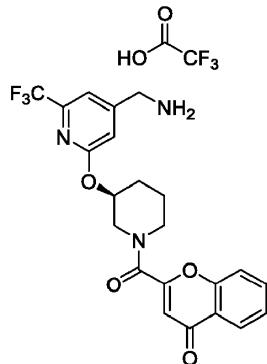
d_6): δ 8.33 (br s, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.07-7.37 (m, 6H), 5.03 (m, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 3.30 - 4.00 (br m, 6H), 1.30 - 2.00 (br m, 4H); LCMS Mass: 394.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 36: trifluoroacetato de (S)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(3,4-diclorofenil)etanona (Compuesto 1-47)



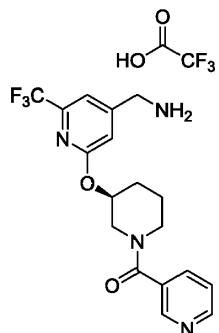
5 A una solución agitada de (S)-2-((1-(2-(3,4-diclorofenil)acetil)piperidin-3-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (75 mg, 0.164 mmol) (del Ejemplo 35, Etapa 1) en MeOH/THF (1:1, 2 ml) a 0°C, se añadió CoCl₂ (43 mg, 0.333 mmol) y NaBH₄ (62 mg, 1.64 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se concentró parcialmente y luego se diluyó con EtOAc (40 ml), antes de filtrar a través de Celite. La celita se enjuagó con EtOAc (30 ml) y los filtrados combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y luego se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD columna de 5 µm 50 x 100 mm; eluyendo ACN/H₂O al 10-90% que contenía TFA al 0.1%, durante 20 min) para producir el compuesto 1-47 (36 mg, 38%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (br s, 3H), 7.37 - 7.60 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 1H); LCMS Mass: 462.0 (M⁺+1).

Ejemplo 37: trifluoroacetato de (S)-2-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (Compuesto 1-48)



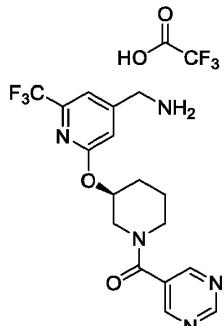
El compuesto del título (1-48) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 35, utilizando ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico en la Etapa 1. LCMS Mass: 448.0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 38: trifluoroacetato de (*S*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(piridin-3-il)metanona (Compuesto 1-49)



El compuesto del título (1-49) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 35, utilizando ácido nicotínico en la Etapa 1. LCMS Mass: 381.0 (M^++1).

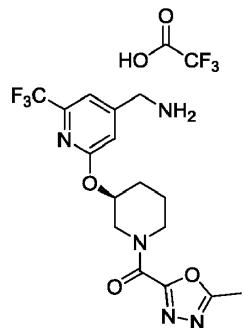
Ejemplo 39: trifluoroacetato de (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(pirimidin-5-il)metanona (Compuesto 1-50)



5

El compuesto del título (1-50) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 35, utilizando ácido pirimidin-5-carboxílico en la Etapa 1. LCMS Mass: 382.0 (M^++1).

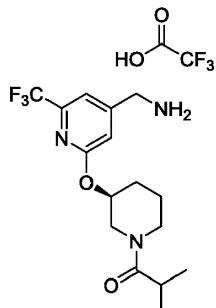
Ejemplo 40: trifluoroacetato de (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona (Compuesto 1-51)



10

El compuesto del título (1-51) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 35, utilizando ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico en la Etapa 1. LCMS Mass: 386.0 (M^++1).

Ejemplo 41: trifluoroacetato de (S)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 1-52)



15

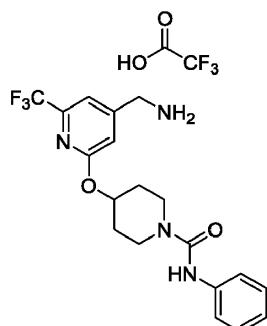
El compuesto del título (1-52) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 35, utilizando ácido isobutírico en la Etapa 1. LCMS Mass: 346.0 (M^++1).

Ejemplo 42: trifluoroacetato de (S)-3-(((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto 1-45)



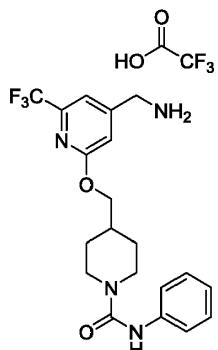
El compuesto del título (1-45) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-H en la Etapa 1. LCMS Mass: 409.0 (M^++1).

- 5 Ejemplo 43: trifluoroacetato de 4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida
(Compuesto 1-41)



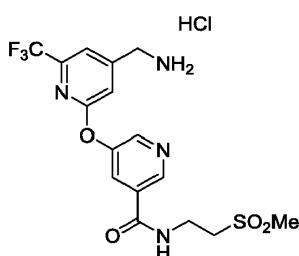
El compuesto del título (1-41) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-G en la Etapa 1. LCMS Mass: 395.0 (M^++1).

- 10 Ejemplo 44: trifluoroacetato de 4-(((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-N-fenilpiperidin-1-carboxamida
(Compuesto 1-42)



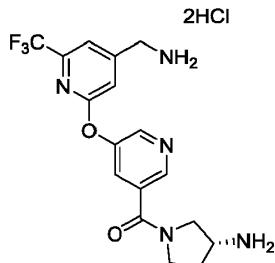
El compuesto del título (1-42) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, utilizando Int-I en la Etapa 1. LCMS Mass: 409.0 (M^++1).

- 15 Ejemplo 45: clorhidrato de 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-(metilsulfonil)ethyl)nicotinamida
(Compuesto 1-53)



El compuesto del título (1-53) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-J y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etanamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 419.0 (M^++1).

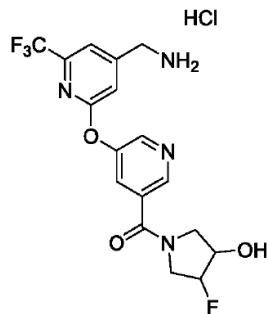
Ejemplo 46: diclorhidrato de (*R*)-(5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-54)



5

El compuesto del título (1-54) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-J y pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en la Etapa 1. LCMS Mass: 382.0 (M^++1).

Ejemplo 47: clorhidrato de *trans*-(5-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)(-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-55)

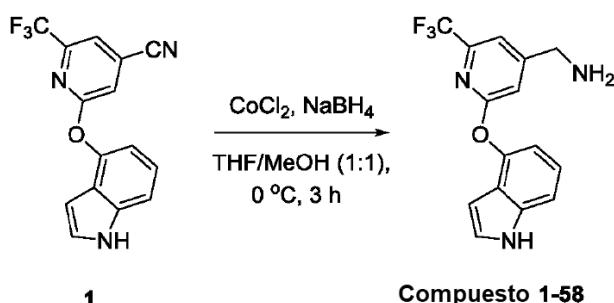


10

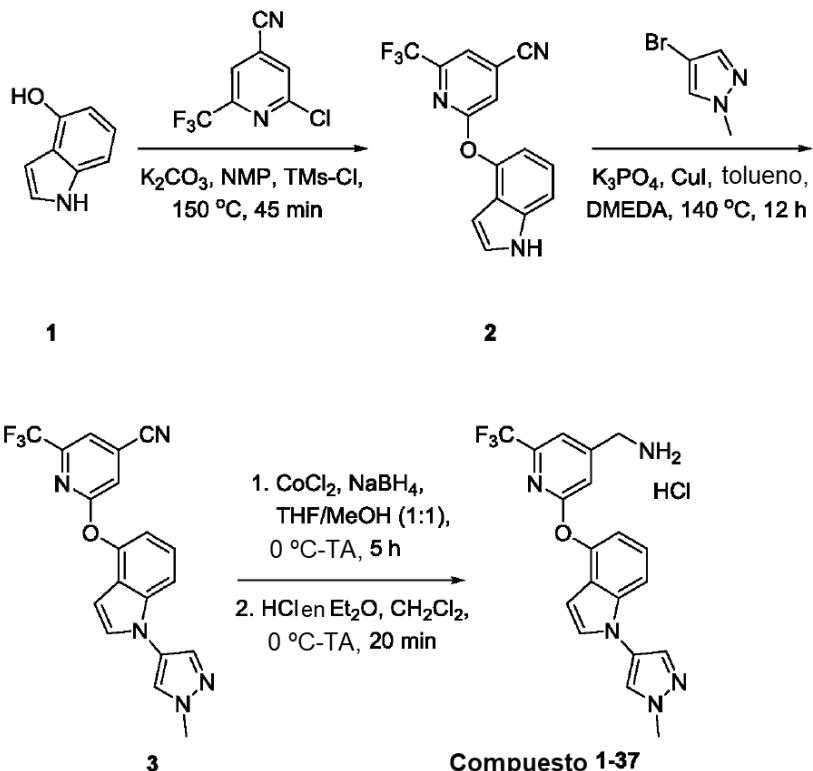
(trans-racémico)

El compuesto del título (1-55) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-J y clorhidrato de *trans*-4-fluoro-3-hidroxipirrolidina racémica en la Etapa 1. LCMS Mass: 401.0 (M^++1).

Ejemplo 48: (2-((1*H*-Indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-58)



- 15 A una solución agitada de 2-((1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (100 mg, 0.33 mmol) (del Ejemplo 49, Etapa 1) en THF/MeOH (1:1, 4 ml) a 0°C se añadieron CoCl_2 (85 mg, 0.66 mmol) y NaBH_4 (125 mg, 3.3 mmol) bajo atmósfera inerte y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 1-58 (25 mg, 24%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.02 (br s, 2H); *m/z* 308.3 ($M + \text{H}^+$).
- 20 Ejemplo 49: clorhidrato de (2-((1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-1*H*)-1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il) metanamina (Compuesto 1-37)



Etapa 1: 2-((1*H*-Indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (2)

A una solución agitada de 1H-indol-4-ol 1 (500 mg, 3.76 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (12.5 ml) se le añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (774 mg, 3.76 mmol), K_2CO_3 (1.04 g, 7.52 mmol) y TMS-Cl (0.5 ml, 3.76 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 150°C en un sintetizador de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con $EtOAc$ al 4%/hexanos) para producir el compuesto 2 (180 mg, 16%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.37 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H); LC-MS (ESI): 72.74%; m/z 303.9 ($M + H^+$).

Etapa 2: 2-((1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (100 mg, 0.33 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (68 mg, 0.36 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (0.014 ml), 0.13 mmol), fosfato de potasio (176 mg, 0.82 mmol) y CuI (6.2 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo Ar durante 30 min a TA y luego se calentó hasta 140°C durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó (sílica gel; usando EtOAc al 20%/hexanos) para producir el compuesto 3 (65 mg, 51%) como un sólido pegajoso. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS (ESI): 97.13%; m/z 383.9 (M+H⁺).

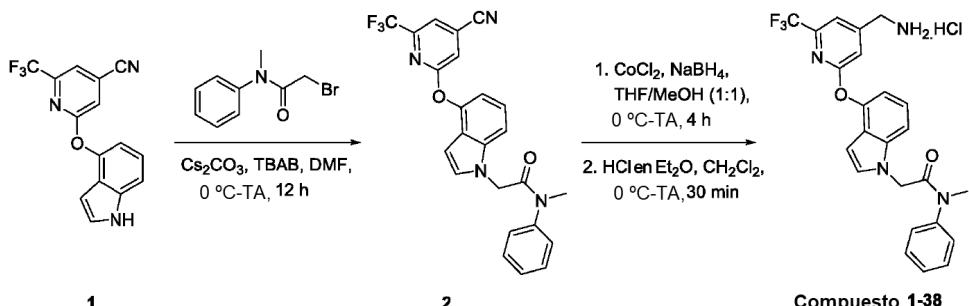
Etapa 3: clorhidrato de (2-((1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il) metanamina (Compuesto 1-37)

A una solución agitada del compuesto 3 (65 mg, 0.17 mmol) en THF/MeOH (1:1, 4 ml) a 0°C se añadió en porciones CoCl₂ (44 mg, 0.33 mmol) y NaBH₄ (64 mg, 1.7 mmol) bajo atmósfera inerte. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se lavó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (20 ml). El filtrado se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener la amina deseada.

A esta amina en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió HCl 2 M en Et_2O (5 ml, 10 mmol) a 0°C bajo atmósfera inerte y se agitó durante 20 min. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto 1-37 (20 mg, 30%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.56 (br s, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.51–7.38

(m, 3H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 3.2, 0.6 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); MS (Trampa de iones Agilent 6310): m/z 388.3 ($M + H^+$).

Ejemplo 50: clorhidrato de 2-(4-((4-Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida (Compuesto 1-38)



5

Ejemplo 50: Etapa 1: 2-(4-((4-Ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida (2)

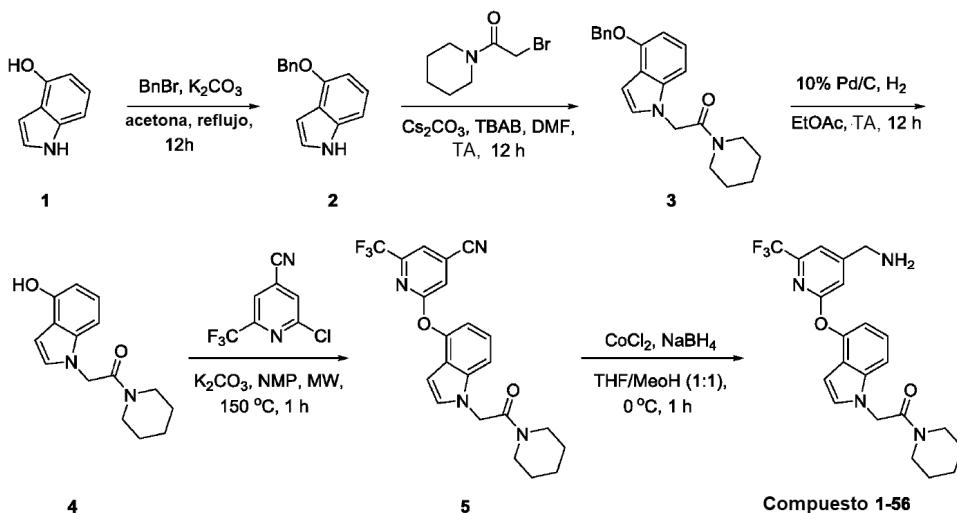
A una solución agitada de 2-((1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (100 mg, 0.33 mmol) (del Ejemplo 49, Etapa 1) en DMF (3 ml) a 0°C, se añadieron 2-bromo-N-metil-N-fenilacetamida (113 mg, 0.49 mmol), Cs_2CO_3 (214 mg, 0.66 mmol) y *n*-Bu₄NBr (5.3 mg, 0.02 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10-15%/hexanos) para producir el compuesto 2 (130 mg, 87%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 4H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 451.1 ($M + H^+$).

Ejemplo 50: Etapa 2: clorhidrato de 2-(4-((4-Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-*N*-fenilacetamida (Compuesto 1-38)

A una solución agitada del compuesto 2 (130 mg, 0.29 mmol) en THF/MeOH (1:1, 6 ml) a 0°C se le añadió cloruro de cobalto (II) (74 mg, 0.58 mmol) y $NaBH_4$ (109 mg, 2.88 mmol) en porciones bajo atmósfera inerte. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la Celite se lavó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (30 ml). El filtrado se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener la amina deseada.

A esta amina en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió HCl 2 M en Et₂O (3 ml, 6 mmol) a 0°C bajo atmósfera inerte y se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 1-38 (91 mg, 70%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37 (br s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.22 (br s, 3H); MS (Trampa de iones Agilent 6310): m/z 455.3 ($M + H^+$).

Ejemplo 51: 2-(4-((4-Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperidin-1-il)etanona (Compuesto 1-56)



Etapa 1: 4-(Benziloxi)-1*H*-indole (2)

A una solución agitada de 1*H*-indol-4-ol 1 (1 g, 7.52 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron bromuro de bencilo (1.54 g, 8.95 mmol) y K_2CO_3 (3.11 g, 22.56 mmol) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de refluxo y se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 1-6%/hexanos) para producir el compuesto 2 (650 mg, 41%) como un sólido pegajoso incoloro. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.21 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 5.20 (s, 2H); LC-MS: *m/z* 224.3 (M + H $^+$).

Etapa 2: 2-(4-(Benziloxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (200 mg, 0.9 mmol) en DMF (10 ml) a TA se le añadió 2-bromo-1-(piperidin-1-il) etan-1-ona (277 mg, 1.34 mmol), Cs_2CO_3 (584 mg, 1.8 mmol) y n-Bu₄NBr (cantidad catalítica). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se agitó bien y se filtró. El sólido obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos) para producir el compuesto 3 (150 mg, 48%) como un sólido blanquecino. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.64 (br t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI): *m/z* 349.0 (M + H $^+$).

Etapa 3: 2-(4-Hidroxi-1*H*-indol-1-il)-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona (4)

A una solución agitada del compuesto 3 (150 mg, 0.43 mmol) en EtOAc (30 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C al 10% (50% húmedo, 50 mg) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se evacuó y se agitó bajo atmósfera de H $_2$ (globo) a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto 4 (80 mg, 72%) como un sólido blanquecino. 1H NNM (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.32 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H); LC-MS (ESI): *m/z* 258.9 (M + H $^+$).

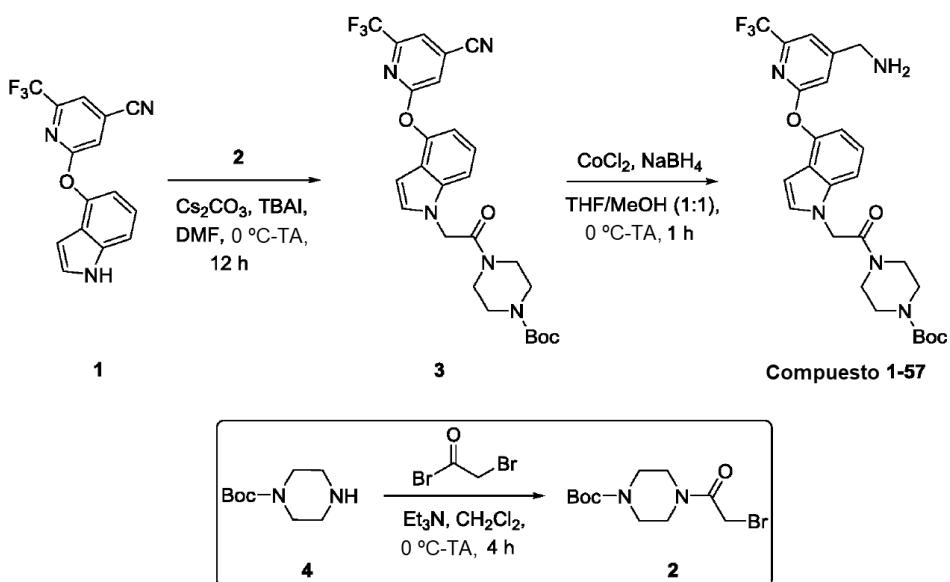
Etapa 4: 2-((1-(2-Oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (5)

A una solución agitada del compuesto 4 (80 mg, 0.31 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) se le añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (77 mg, 0.37 mmol) y K_2CO_3 (86 mg, 0.62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 150°C en un sintetizador de microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos) para producir el compuesto 5 (30 mg, 23%) en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.46-1.42 (m, 2H); LC-MS (ESI): *m/z* 429.1 (M + H $^+$).

Etapa 5: 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona (Compuesto 1-56)

A una solución agitada del compuesto 5 (30 mg, 0.07 mmol) en THF/MeOH (1:1, 8 ml) a 0°C se le añadieron CoCl₂ (18 mg, 0.14 mmol) y NaBH₄ (27 mg, 0.7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con n-pentano (2 x 5 ml) y luego se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 1-56 (10 mg, 33%) como un sólido de color marrón pálido. ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 433.1 (M + H⁺).

Ejemplo 52: 4-(2-(4-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Compuesto 1-57)



Etapa 1: 4-(2-bromoacetyl)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (2)

A una solución agitada de piperazina-1-carboxilato de tert-butilo 4 (1 g, 5.38 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C, se le añadió bromuro de 2-bromoacetilo (864 mg, 4.3 mmol) y TEA (1 ml), 7.53 mmol. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 25%/hexanos) para producir el compuesto 2 (900 mg, 54%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.16 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 328.1 (M⁺ + Na).

Etapa 2: 4-(2-(4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-ilacetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (3)

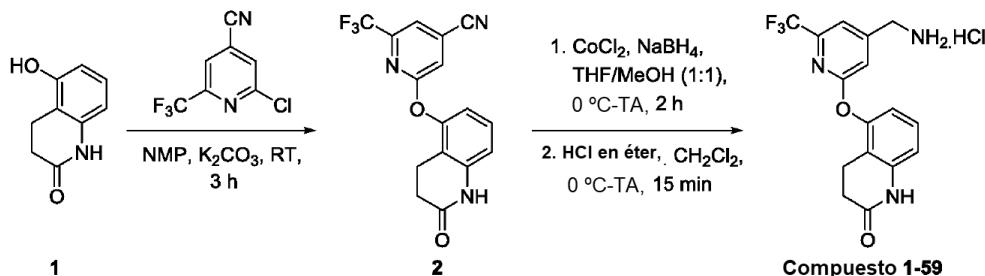
A una solución agitada de 2-((1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (150 mg, 0.5 mmol) (del Ejemplo 49, Etapa 1) en DMF (12 ml) a 0°C, se añadieron 4-(2-bromoacetyl)piperazin-1-carboxilato 2 de tert-butilo (228 mg, 0.74 mmol), Cs₂CO₃ (324 mg, 0.99 mmol) y n-Bu₄NBr (8 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con Et₂O (2 x 10 ml) para producir el compuesto 3 (150 mg, 57%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.48-3.46 (m, 2H), 1.56 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 474.0 (M⁺ - 'Bu).

Etapa 3: 4-(2-(4-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (Compuesto 1-57)

A una solución agitada del compuesto 3 (100 mg, 0.19 mmol) en THF/MeOH (1:1, 10 ml) a 0°C se le añadieron CoCl₂ (61 mg, 0.5 mmol) y NaBH₄ (36 mg, 0.94 mmol). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 1-57 (23

mg, 15%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.21 (b s, 2H), 1.42 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 478.1 ($M^+ - t\text{Bu}$).

Ejemplo 53: clorhidrato de 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 1-59)



Etapa 1: 2-((2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (2)

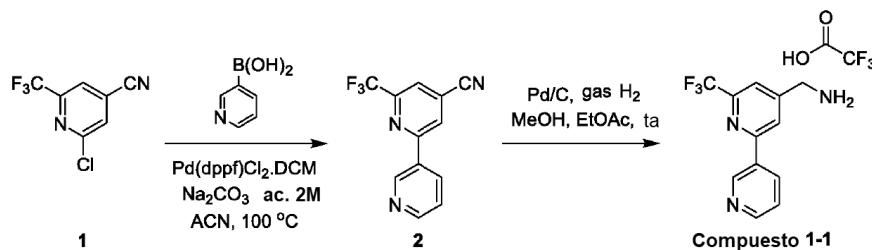
A una solución agitada de 5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona 1 (50 mg, 0.31 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) a TA, se le añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (63 mg, 0.31 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con Et_2O (2 x 5 ml) para producir el compuesto 2 (50 mg, 49%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 332.1 ($M - 1$).

Ejemplo 54: clorhidrato de 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 1-59)

A una solución agitada del compuesto 2 (50 mg, 0.15 mmol) en THF/MeOH (1:1, 6 ml) a 0°C se le añadieron $CoCl_2$ (39 mg, 0.3 mmol) y $NaBH_4$ (57 mg, 1.5 mmol) bajo atmósfera inerte; se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con Et_2O (2 x 5 ml) para producir la amina deseada en forma de un sólido de color marrón pálido.

A esta amina en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió HCl 2 M en Et_2O (0.5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 15 min. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 1-59 (35 mg, 69%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.30 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H); MS (Trampa de iones Agilent 6310): m/z 338.2 ($M + H^+$).

Ejemplo 54: trifluoroacetato de (6-(Trifluorometil)-[2.3'-bipiridin]-4-il)metanamina (Compuesto 1-1)



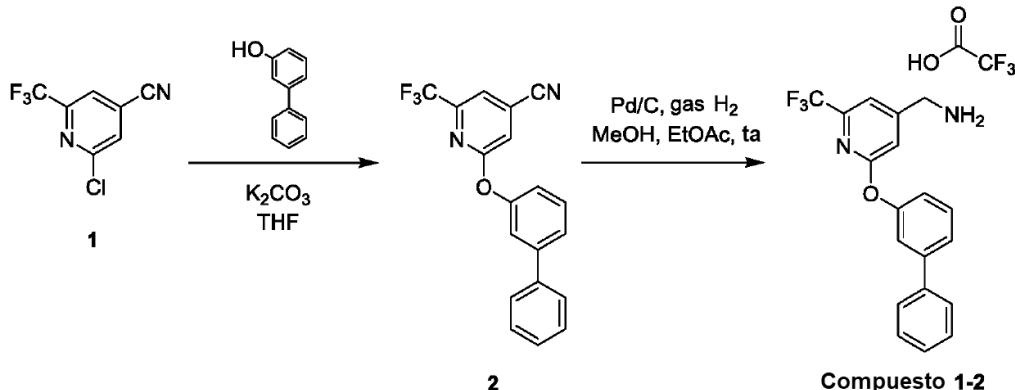
Ejemplo 55: Etapa 1: 6-(Trifluorometil)-[2.3'-bipiridine]-4-carbonitrilo (2)

Una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (125 mg, 0.605 mmol), ácido 3-piridilborónico (90 mg, 0.738 mmol), solución acuosa de Na_2CO_3 (0.6 ml) y ACN (3 ml) se purgaron con nitrógeno a TA durante 3 min. Se añadió complejo de [1.1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (5% en moles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante chromatografía en sílica gel para producir el compuesto 2 (114 mg, 76%) como un sólido blanco. LCMS Mass: 250 ($M^+ + 1$).

Etapa 2: trifluoroacetato de (6-(Trifluorometil)-[2.3'-bipiridin]-4-il)metanamina (Compuesto 1-1)

El compuesto del título (1-1) (121 mg, 72%) se preparó a partir de 6-(trifluorometil)-[2.3'-bipiridine]-4-carbonitrilo 2 utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.43 (br s, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 2H); LCMS Mass: 254.0 ($M^{+}+1$).

5 Ejemplo 55: trifluoroacetato de (2-([1.1'-Bifenil]-3-iloxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-2)



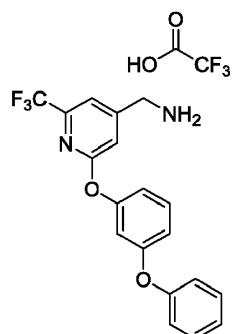
Etapa 1: 2-([1.1'-Bifenil]-3-iloxy)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (2)

10 Una mezcla agitada de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (75 mg, 0.363 mmol), [1.1'-bifenil]-3-ol (75 mg, 0.435 mmol), K_2CO_3 (150 mg, 1.089 mmol) y THF (3 ml), se calentó a 75°C durante 32 h. Despues de enfriar hasta TA, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel para producir el compuesto 2 (75 mg, 61%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.20 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.50 - 7.70 (m, 2H), 7.35 - 7.48 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.90 - 7.08 (m, 3H).

Etapa 2: trifluoroacetato de (2-([1.1'-Bifenil]-3-iloxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-2)

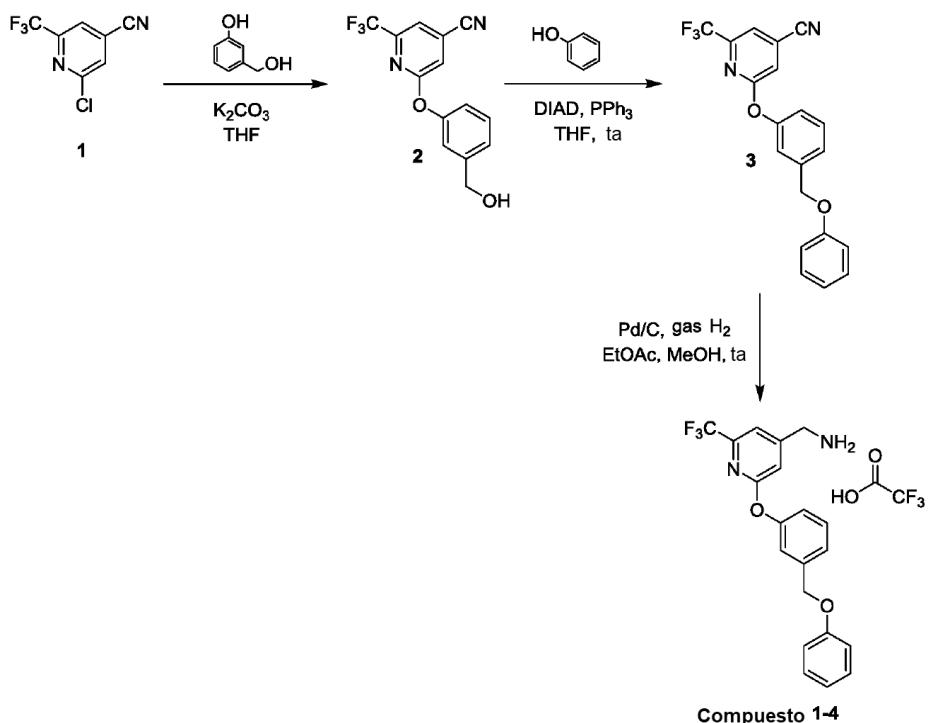
15 El compuesto del título (1-2) (51 mg, 69%) se preparó a partir de 2-([1.1'-bifenil]-3-iloxy)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 2 utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36 (br s, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.61 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 4.19 - 4.26 (m, 2H); LCMS Mass: 345.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 56: trifluoroacetato de (2-(3-Fenoxifenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-3)



20 El compuesto del título (1-3) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 55, utilizando 3-fenoxifeno en la Etapa 1. LCMS Mass: 361.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 57: trifluoroacetato de (2-(3-(Fenoximetil)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-4)



Etapa 1: 2-(3-(Hidroximetil)fenoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (2)

El compuesto del título (2) (250 mg, 59%) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 55, Etapa 1, utilizando 3-(hidroximetil)fenol. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 2H); LCMS Mass: 295.0 ($M^{+}+1$).

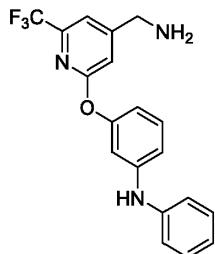
Etapa 2: 2-(3-(Fenoximetil)fenoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (3)

A una solución de Ph_3P (49 mg, 0.186 mmol) en THF (1 ml) a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (38 mg, 0.186 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 15 min. Se añadió 2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 2 (50 mg, 0.169 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min más. Se añadió fenol (16 mg, 0.169 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para producir el compuesto 3 (25 mg, 40%) como un aceite incoloro. LCMS Mass: 371.0 ($M^{+}+1$).

Etapa 3: trifluoroacetato de (2-(3-(Fenoximetil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-4)

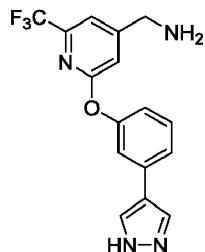
El compuesto del título (1-4) (17 mg, 59%) se preparó a partir de 2-(3-(fenoximetil)fenoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 3 utilizando el procedimiento para el Ejemplo 31, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (br s, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.25 - 7.55 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 2H); LCMS Mass: 375.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 58: 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-fenilanilina (Compuesto 1-5)



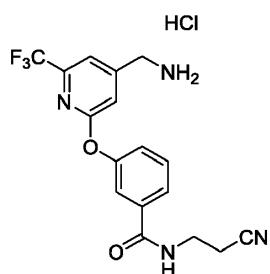
El compuesto del título (1-5) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 55, utilizando 3-(fenilamino)fenol en la Etapa 1. El compuesto 1-5 no requirió purificación por HPLC, sino que el sólido obtenido se trituró con Et_2O para producir 1-5 puro. LCMS Mass: 360.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 59: trifluoroacetato de (2-(3-(1*H*-Pirazol-4-il)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (Compuesto 1-6)



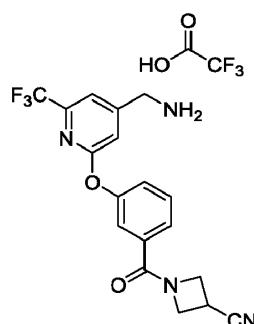
El compuesto del título (1-6) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 55, utilizando 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenol en la Etapa 1. LCMS Mass: 335.0 ($M^{++}+1$).

- 5 Ejemplo 60: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(2-cianoetil)benzamida (Compuesto 1-198)



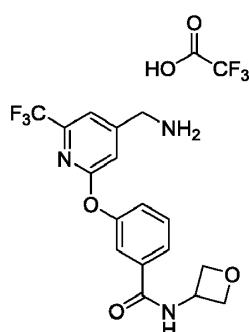
El compuesto del título (1-198) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 3-aminopropionitrilo en la Etapa 1. LCMS Mass: 365.0 ($M^{++}+1$).

- 10 Ejemplo 61: trifluoroacetato de 1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)azetidina-3-carbonitrilo (Compuesto 1-199)



El compuesto del título (1-199) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 3-cianoazetidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 377.0 ($M^{++}+1$).

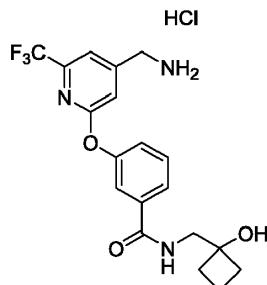
- 15 Ejemplo 62: trifluoroacetato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(oxetan-3-il)benzamida (Compuesto 1-200)



El compuesto del título (1-200) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de oxetan-3-amina en la Etapa 1, y ácido trifluoroacético en DCM en la Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.36

(br s, 3H), 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 2H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 4.20 - 4.27 (m, 2H), 3.54 (m, 1H).

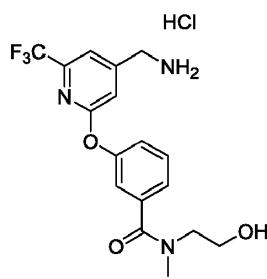
Ejemplo 63: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-((1-hidroxiciclobutil)metil)benzamida (Compuesto 1-201)



5

El compuesto del título (1-201) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1-(aminometil)ciclobutanol en la Etapa 1. LCMS Mass: 396.0 (M^++1).

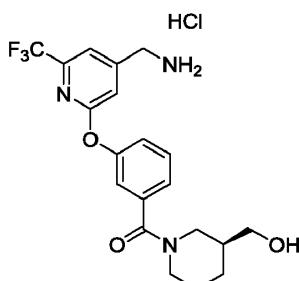
Ejemplo 64: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida (Compuesto 1-202)



10

El compuesto del título (1-202) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-(metilamino)etanol en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (br s, 3H), 7.83 - 8.01 (m, 2H), 7.51 - 7.66 (m, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 2H), 3.25 - 3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H).

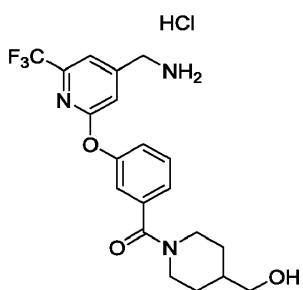
Ejemplo 65: clorhidrato de (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-203)



El compuesto del título (1-203) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando (S)-piperidin-3-ilmetanol en la Etapa 1. LCMS Mass: 410.0 (M^++1).

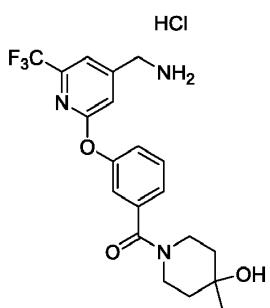
Ejemplo 66: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-204)

20



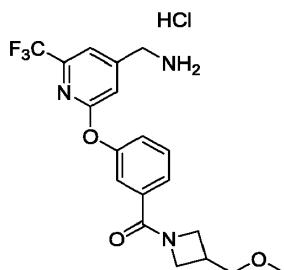
El compuesto del título (1-204) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 4-hidroximetilpiperidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 410.0 (M^++1).

5 Ejemplo 67: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (Compuesto 1-205)



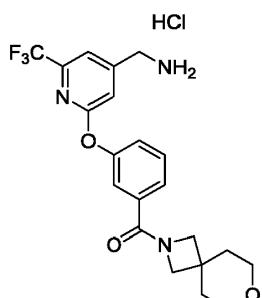
El compuesto del título (1-205) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 4-hidroximetilpiperidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 410.0 (M^++1).

10 Ejemplo 68: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(metoximetil)azetidin-1-il)metanona (Compuesto 1-206)



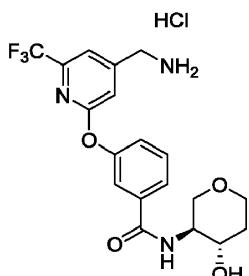
15 El compuesto del título (1-206) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 3-(metoximetil)azetidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (br s, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 4.20 - 4.24 (m, 2H), 3.68 - 3.72 (m, 2H), 3.28 - 3.48 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (m, 1H).

Ejemplo 69: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metanona (Compuesto 1-207)



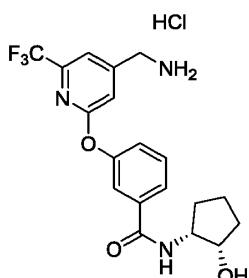
20 El compuesto del título (1-207) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano en la Etapa 1. LCMS Mass: 422.0 (M^++1).

Ejemplo 70: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida (Compuesto 1-208)



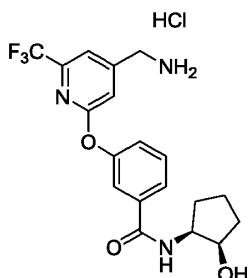
5 El compuesto del título (1-208) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol en la Etapa 1. LCMS Mass: 412.0 (M^++1).

Ejemplo 71: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)benzamida (Compuesto 1-209)



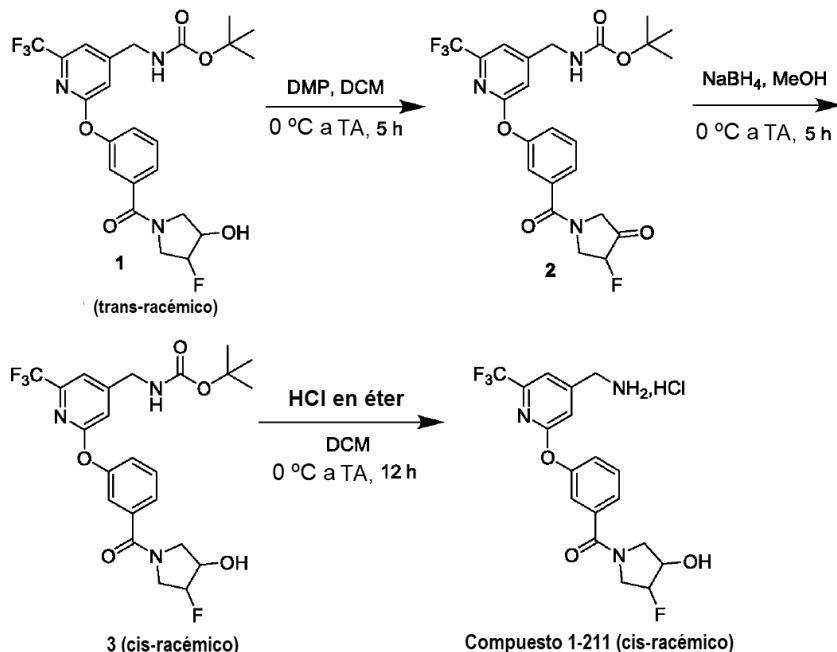
10 El compuesto del título (1-209) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (1S,2R)-2-aminociclopentanol en la Etapa 1. LCMS Mass: 396.0 (M^++1).

Ejemplo 72: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)benzamida (Compuesto 1-210)



15 El compuesto del título (1-210) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclopentanol en la Etapa 1. LCMS Mass: 396.0 (M^++1).

Ejemplo 73: clorhidrato de *cis*-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica (Compuesto 1-211)



Etapa 1: ((2-(3-(3-fluoro-4-oxopirrolidin-1-carbonil)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo racémico (2)

A una solución agitada del compuesto 1 (400 mg, 0.8 mmol) (del Ejemplo 13, Etapa 1) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1.36 g, 3.21 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 5 h más. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto 2 (390 mg) como un sólido color marrón pálido, que se usó sin purificación adicional.

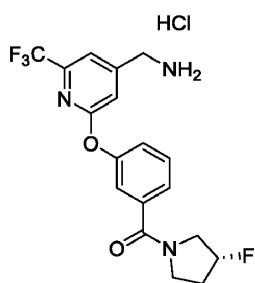
10 Etapa 2: ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert butilo cis-racémico (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (390 mg, crudo) en MeOH (15 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se añadió NaBH_4 (119 mg, 3.14 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 5 h más. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida (a 35°C). El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 20 - 50%/hexanos) para producir el compuesto 3 (110 mg, 28% en dos etapas) en forma de un sólido de color marrón pálido. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 - 4.34 (m, 3H), 3.46 - 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Análisis de HPLC quiral: Se observan dos picos; R_t = 14.21 and 15.31 min (Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm, eluyendo isocrácticamente con MeOH al 10%; EtOH (1: 1) y hexanos al 90% (que contenía DEA al 0.1%) durante 25 minutos; tasa de flujo 1.0 ml/min).

Etapa 3: clorhidrato de -(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona cis-racémica (Compuesto 1-211)

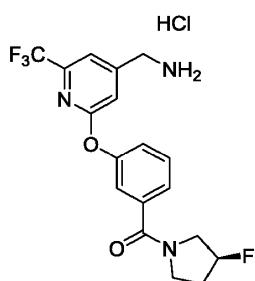
A una solución agitada del compuesto 3 (50 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0°C, se le añadió HCl 2 M en Et_2O (1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 12 h adicionales. Luego se eliminaron los volátiles y el residuo se trituró con Et_2O (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-211 (30 mg, 77%) en forma de un sólido color marrón pálido. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 3H), 3.46 - 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H); LCMS Mass: 400.0 ($M^+ + 1$).

30 Ejemplo 74: clorhidrato de (*R*)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-212)



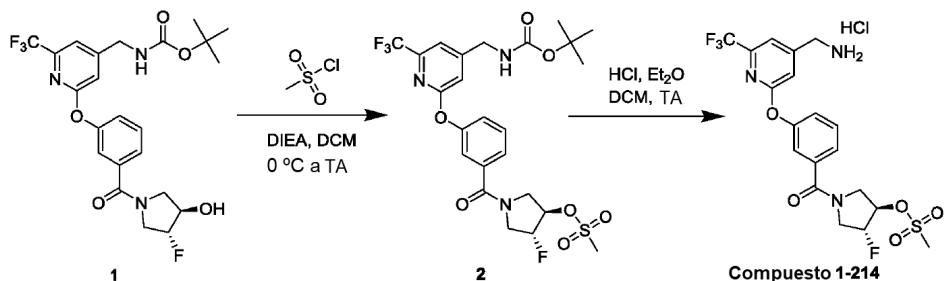
El compuesto del título (1-212) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 384.0 ($M^+ + 1$).

5 Ejemplo 75: clorhidrato de (S)-3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-213)



El compuesto del título (1-213) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 384.0 ($M^+ + 1$).

10 Ejemplo 76: clorhidrato de (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetanosulfonato (Compuesto 1-214)



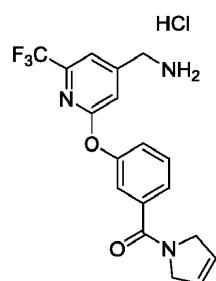
Etapa 1: (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-4-fluoropirrolidin-3-yl metanosulfonato (2)

15 A una solución agitada de ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de (R,R)-trans-*tert*-butilo 1 (58 mg, 0.116 mmol) (del Ejemplo 13, Etapa 2) y DIEA (30 mg, 0.232 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (14 mg, 0.118 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Se añadió más cloruro de metanosulfonilo (5 mg, 0.039 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión y el residuo se purificó (silíca gel; eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto 2 (53 mg, 79%) en forma de un sólido blanco. LCMS Mass: 578.0 ($M^+ + 1$).

20 Etapa 2: (3*R*,4*R*)-1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoil)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetanosulfonato (Compuesto 1-214)

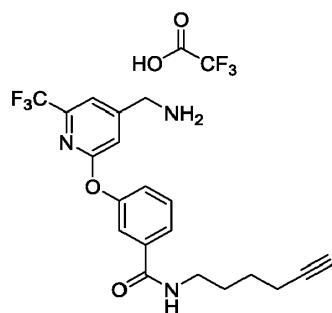
El compuesto del título (1-214) (42 mg, 89%) se preparó a partir del compuesto 2 utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (br s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.30 - 7.60 (m, 5H), 5.20 - 5.50 (br m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.60 - 4.10 (m, 4H), 3.31 (s, 3H); LCMS Mass: 478.0 ($M^+ + 1$).

25 Ejemplo 77: clorhidrato de (3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)metanona (Compuesto 1-215)



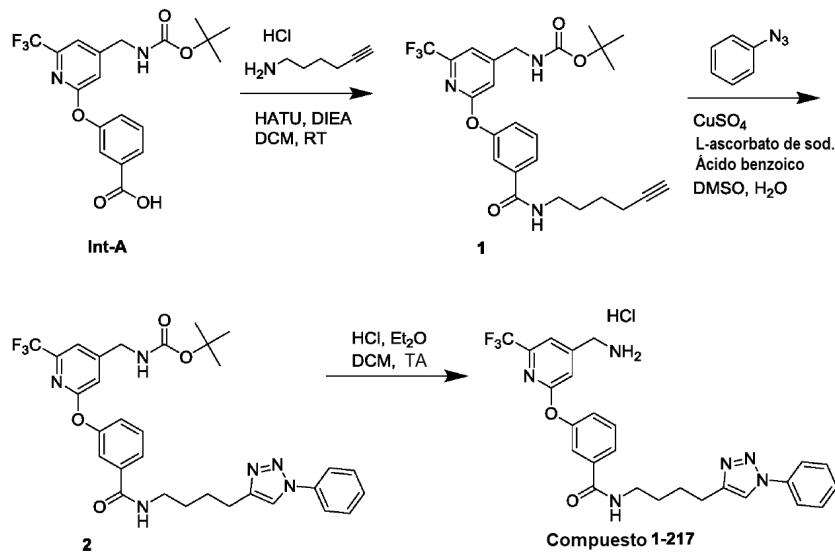
El compuesto del título (1-215) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de 2,5-dihidro-1*H*-porrolo en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (br s, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.16 - 4.30 (m, 6H).

- 5 Ejemplo 78: trifluoroacetato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(hex-5-in-1-il)benzamida (Compuesto 1-216)



El compuesto del título (1-216) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de hex-5-inilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 392.0 ($M^+ + 1$).

- 10 Ejemplo 79: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(4-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butil)benzamida (Compuesto 1-217)



Etapa 1: ((2-(3-(hex-5-in-1-ylcarbamoyl)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (1)

- 15 El compuesto del título (1) (610 mg, 86%) se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 1, utilizando clorhidrato de hex-5-inilamina. LCMS Mass: 492.0 ($M^+ + 1$).

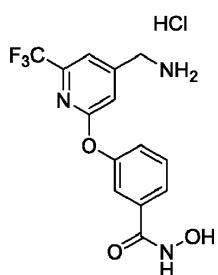
Etapa 2: ((2-((4-(1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butil)carbamoyl)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (2)

5 A una solución agitada del compuesto 1 (50 mg, 0.10 mmol) en DMSO (0.6 ml) y agua (1.4 ml) a 0°C, se le añadió azidobenceno (0.22 ml de una solución 0.5 M en TBME, 0.11 mmol), CuSO₄ (13% en moles), L-(+)-ascorbato de sodio (25% en moles) y ácido benzoico (10% en moles). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 20 h. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 80%/hexanos) para producir el compuesto 2 (38 mg, 62%) en forma de un sólido blanco. LCMS Mass: 611.0 (M⁺+1).

Etapa 3: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)benzamida (Compuesto 1-217)

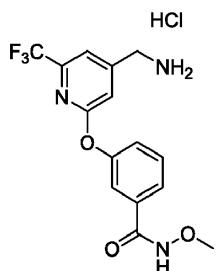
10 El compuesto del título (1-217) se preparó a partir del compuesto 2 (30 mg, 88%) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 - 8.63 (m, 5H), 7.80 - 7.88 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.40 - 7.62 (m, 6H), 7.34 (m, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 2H), 3.22 - 3.38 (m, 2H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 1.55 - 1.80 (m, 4H); LCMS Mass: 511.0 (M⁺+1).

Ejemplo 80: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-hidroxibenzamida (Compuesto 1-218)



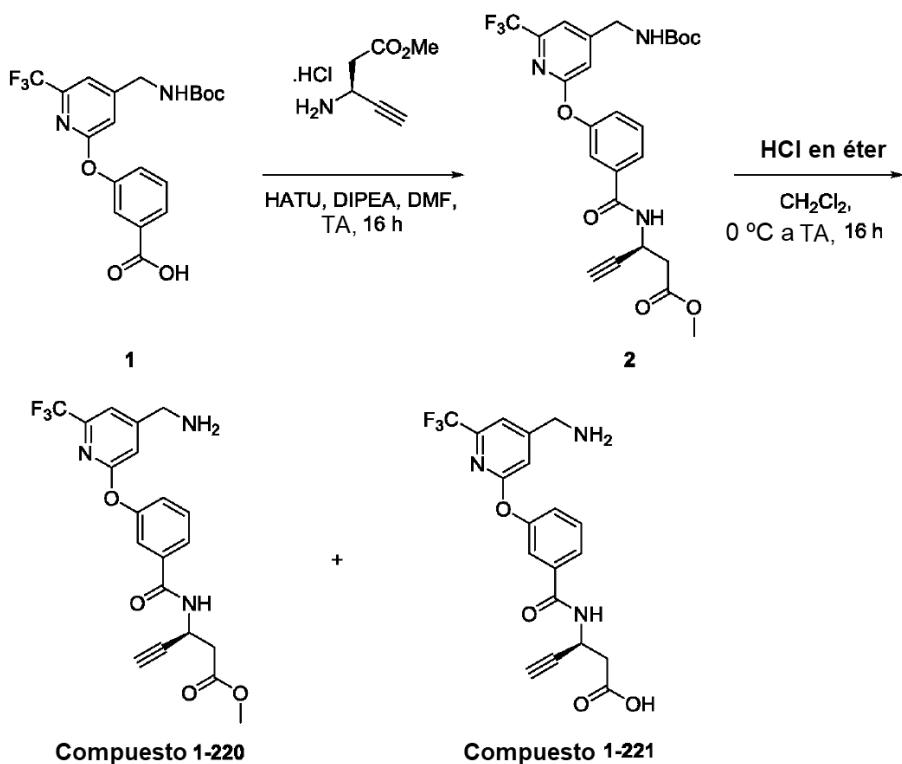
15 El compuesto del título (1-218) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando clorhidrato de hidroxilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 328.0 (M⁺+1).

Ejemplo 81: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-metoxibenzamida (Compuesto 1-219)



20 El compuesto del título (1-219) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando O-metilhidroxilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 342.0 (M⁺+1).

Ejemplos 82 y 83: (S)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (Compuesto 1-220) y ácido (S)-3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoico (Compuesto 1-221)



Etapa 1: (S)-3-(3-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (2)

A una solución agitada de Int-A (200 mg, 0.48 mmol) en DMF (8 ml) a TA, se le añadió clorhidrato de (S)-3-aminopent-4-inoato de metilo (62 mg, 0.48 mmol) (preparado siguiendo los procedimientos descrito en JA Zablocki et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2378), HATU (277 mg, 0.73 mmol) y DIEA (0.25 ml, 1.46 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30-35%/hexanos) para producir el compuesto 2 (60 mg, 24%) en forma de un sólido pegajoso blanquecino. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (br m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (br m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.25 (br m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS Mass: 544.1 ($M^{++}\text{Na}$).

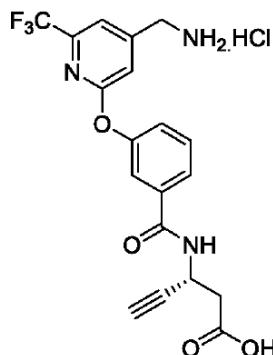
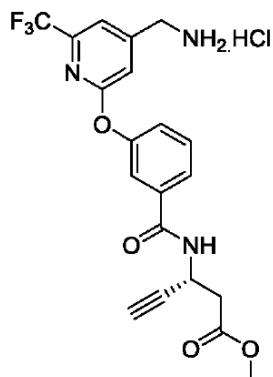
Etapa 2: (S)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (Compuesto 1-220) & ácido (S)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoico (Compuesto 1-221)

A una solución agitada del compuesto 2 (60 mg, 0.11 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0°C en una atmósfera inerte, se le añadió HCl 2 M en Et_2O (1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. Se eliminaron los volátiles y el residuo se trituró con n-pentano (2x2 ml), luego Et_2O (2x2 ml) y se secó al vacío para obtener un sólido que se purificó (mediante HPLC preparativa) para producir el compuesto 1-220 (7 mg, 14%) como un aceite incoloro, y el compuesto 1-221 (6.5 mg, 14%) como un sólido blanco.

Compuesto 1-220: ^1H RMN (500MHz, CD_3OD): δ 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.75 (m, 1H); LCMS Mass: 422.0 ($M^{++}+1$).

Compuesto 1-221: ^1H RMN (500MHz, CD_3OD): δ 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.62 (m, 1H); LCMS Mass: 408.0 ($M^{++}+1$).

Ejemplos 84 y 85: clorhidrato de (*R*)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoato de metilo (Compuesto 1-222) y clorhidrato de ácido (*R*)-3-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzamido)pent-4-inoico (Compuesto 1-223))

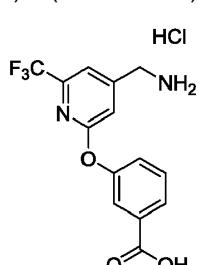


El compuesto de los títulos (1-222 y 1-223) se prepararon utilizando el procedimiento para el Ejemplos 82 y 83, utilizando clorhidrato de (*R*)-3-aminopent-4-inoato de metilo (preparado siguiendo los procedimientos descritos en J. A. Zablocki et al, J. Med. Chem. 1995, 38, 2378) en la Etapa 1.

5 Compuesto 1-222: ^1H RMN (500MHz, CD₃OD): δ 7.87 (br m, 1H), 7.77 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.91 (m, 1H); LCMS Mass: 421.9 (M⁺+1).

Compuesto 1-223: ^1H RMN (500MHz, CD₃OD): δ 7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.79 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (m, 1H); LCMS Mass: 407.9 (M⁺+1).

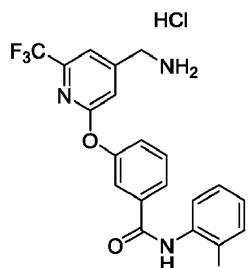
Ejemplo 86: clorhidrato de ácido 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoico (Compuesto 1-224)



10

El compuesto del título (1-224) se preparó a partir de Int-A utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. LCMS Mass: 313.0 (M⁺+1).

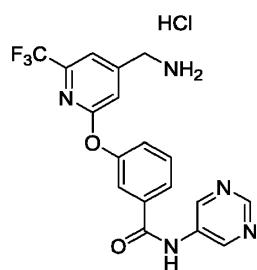
Ejemplo 87: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(2-aminofenil)benzamida (Compuesto 1-225)



15

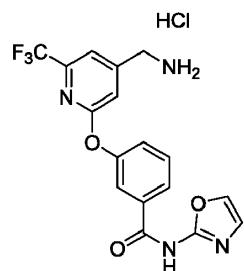
El compuesto del título (1-225) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 5-aminopirimidina en la Etapa 1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (br s, 1H), 8.66 (br s, 3H), 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 3H), 4.20 - 4.24 (m, 2H).

20 Ejemplo 88: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(pirimidin-5-il)benzamida (Compuesto 1-226)



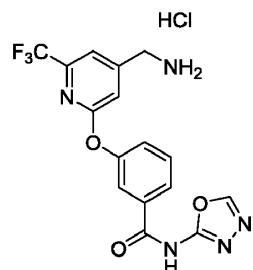
El compuesto del título (1-226) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 5-aminopirimidina en la Etapa 1. LCMS Mass: 390.0 (M^++1).

5 Ejemplo 89: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(oxazol-2-il)benzamida (Compuesto 1-227)



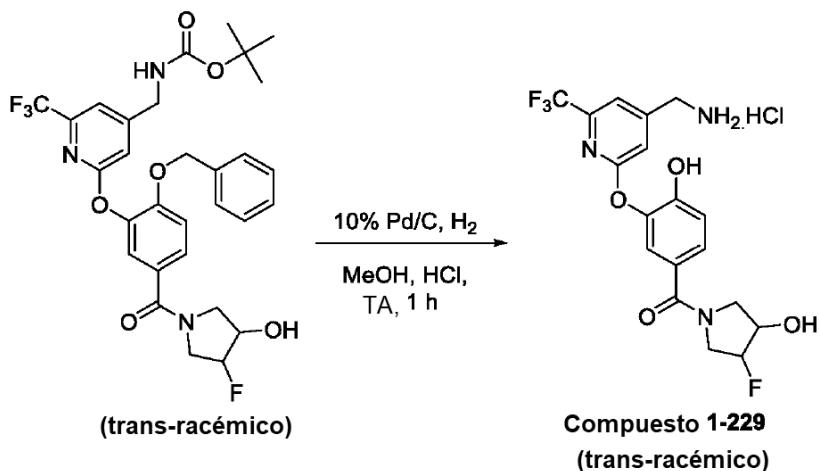
El compuesto del título (1-227) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 2-aminooxazol en la Etapa 1. LCMS Mass: 379.0 (M^++1).

10 Ejemplo 90: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida (Compuesto 1-228)



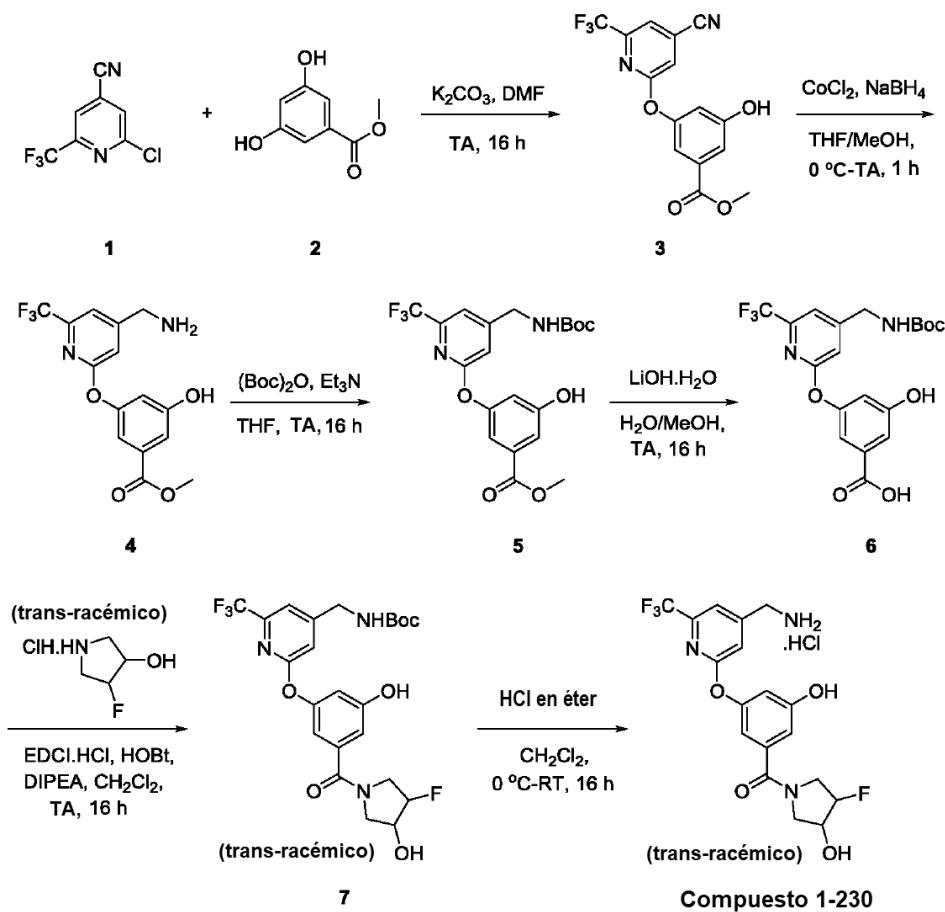
El compuesto del título (1-228) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 1,3,4-oxadiazol-2-amina en la Etapa 1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (br s, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.53 - 7.70 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H).

15 Ejemplo 91: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-yl)oxi)-4-hidroxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-yl)metanona trans-racémica (Compuesto 1-229)



A una solución agitada de ((2-(2-(benciloxi)-5-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de trans-tert-butilo racémico (20 mg, 0.04 mmol) (del Ejemplo 93, Etapa 6) en MeOH (10 ml) a TA, se añadieron HCl concentrado (1 gota) y 10% Pd/C (50% húmedo, 2 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo H₂ (1 atmósfera) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite lavando con MeOH (8 ml). El filtrado se concentró y el residuo se trituró con Et₂O (2 x 1 ml) para producir el compuesto 1-229 (15 mg, 91%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.78 - 4.05 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 1H); LCMS Mass: 416.0 (M⁺+1).

Ejemplo 92: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans-racémica (Compuesto 1-230)



Etapa 1: 3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxibenzoato de metilo (3)

A una solución agitada de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo 2 (163 mg, 0.97 mmol) en DMF (10 ml) a TA, se le añadió K₂CO₃ (161 mg, 1.16 mmol) y 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (200 mg, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 20-25%/hexanos) para producir el compuesto 3 (110 mg, 34%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H); LCMS Mass: 339.1 (M⁺+1).

Etapa 2: 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxibenzoato de metilo (4)

10 A una solución agitada del compuesto 3 (500 mg, 1.48 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadieron CoCl₂ (572 mg, 4.44 mmol) y NaBH₄ (562 mg, 14.8 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua helada (20 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto 4 (415 mg) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 7.67 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.2 (br s, 2H); LCMS Mass: 342.9 (M⁺+1).

Etapa 3: 3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxibenzoato de metilo (5)

20 A una solución agitada del compuesto 4 (410 mg, crudo) en THF (10 ml) a TA, se le añadieron (BOC)₂O (0.33 ml, 1.44 mmol) y TEA (0.33 ml, 2.4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30-40%/hexanos) para producir el compuesto 5 (490 mg, 75% en dos etapas) como un sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.95 - 7.07 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.47 (br s, 9H); LCMS Mass: 443.0 (M⁺+1).

Etapa 4: ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxibenzoico (6)

30 A una solución agitada del compuesto 5 (245 mg, 0.55 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml) a TA, se le añadió LiOH.H₂O (46 mg, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. El MeOH se eliminó bajo presión reducida y la mezcla se inactivó con agua (15 ml), se acidificó con ácido cítrico a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto 6 (200 mg, 84%) como un aceite viscoso de color amarillo pálido. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 429.0 (M⁺+1).

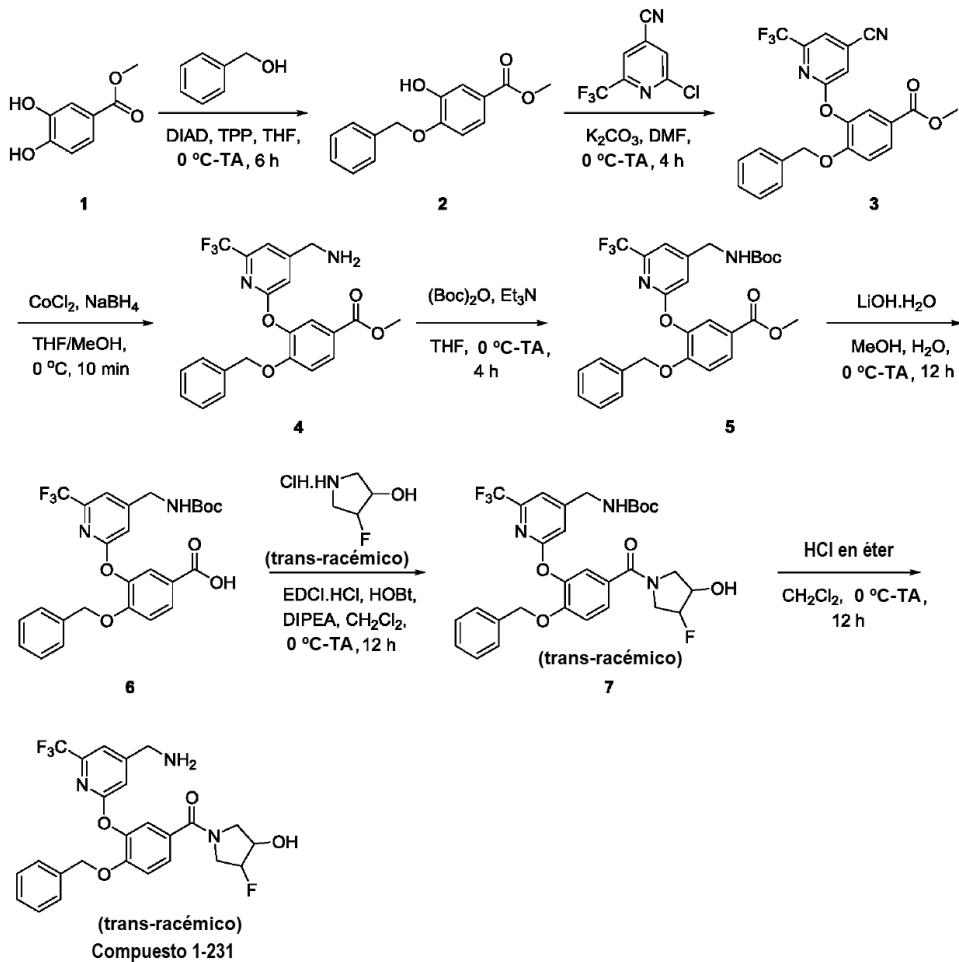
35 Etapa 5: ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-5-hidroxifenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo trans racémico (7)

40 A una solución agitada del compuesto 6 (200 mg, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a TA, se le añadió clorhidrato de EDCI (178 mg, 0.93 mmol), HOBT (32 mg, 0.23 mmol), clorhidrato de trans-4-fluoropirrolidin-3-ol racémico (99 mg, 0.7 mmol) y DIEA (0.16 ml, 0.93 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con MeOH al 3-5%/CH₂Cl₂) para producir el compuesto 7 (150 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS Mass: 538.0 (M⁺+Na).

Etapa 6: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-hidroxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans racémica (Compuesto 1-230)

45 A una solución agitada del compuesto 7 (125 mg, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C, se le añadió HCl 2 M en Et₂O (3 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el producto crudo se purificó (HPLC preparativa) para producir el compuesto 1-230 (45 mg, 41%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.69 - 3.99 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), como una mezcla de rotámeros; LCMS Mass: 416.0 (M⁺+1).

50 Ejemplo 93: (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-4-(benciloxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans racémica (Compuesto 1-231)



Etapa 1: 4-(benciloxi)-3-hidroxibenzoato de metilo (2)

A una solución agitada de azodicarboxilato de diisopropilo (0.9 ml, 4.46 mmol) y PPh₃ (1.17 g, 4.46 mmol) en THF (40 ml) a 0°C, se le añadió alcohol bencílico (321 mg, 2.98 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 3,4-dihidroxibenzoato de metilo 1 (500 mg, 2.98 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó (silíca gel; eluyendo con EtOAc al 5%/hexanos) para producir el compuesto 2 (350 mg, 45%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.43 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS Mass: 256.9 (M - H⁺).

Etapa 2: 4-(benciloxi)-3-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo (3)

- 10 A una solución agitada del compuesto 2 (350 mg, 1.36 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C, se le añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (279 mg, 1.36 mmol) y K₂CO₃ (281 mg, 2.03 mmol). La mezcla se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (silíca gel; eluyendo con EtOAc al 2%/hexanos) para producir el compuesto 3 (540 mg, 93%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 3H), 7.03 - 7.07 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); LCMS Mass: 427.1 (M - H⁺).

Etapa 3: 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-4-(benciloxi)benzoato de metilo (4)

- 20 A una solución agitada del compuesto 3 (540 mg, 1.26 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (20 ml) a 0°C en una atmósfera inerte, se le añadió CoCl₂ (488 mg, 3.78 mmol), seguido de NaBH₄ (479 mg, 12.62 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua helada (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto 4 (540 mg) como un aceite de color verde. Este se usó sin purificación adicional. LCMS Mass: 433.3 (M⁺+1).

Etapa 4: 4-(benciloxi)-3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo (5)

A una solución agitada del compuesto 4 (540 mg, crudo) en THF (50 ml) a 0°C, se le añadieron (BOC)₂O (0.34 ml, 1.5 mmol) y Et₃N (0.26 ml, 1.87 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos) para producir el compuesto 5 (350 mg, 53% en dos etapas) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.90 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 4H), 7.06 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Etapa 5: ácido 4-(Benziloxi)-3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoico (6)

A una solución agitada del compuesto 5 (350 mg, 0.66 mmol) en MeOH (15 ml) y agua (5 ml) a 0°C, se le añadió LiOH.H₂O (55 mg, 1.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó con ácido cítrico a pH ~4. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto 6 (208 mg, 61%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 12.86 (br s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 7.01 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS Mass: 519.0 (M⁺+1).

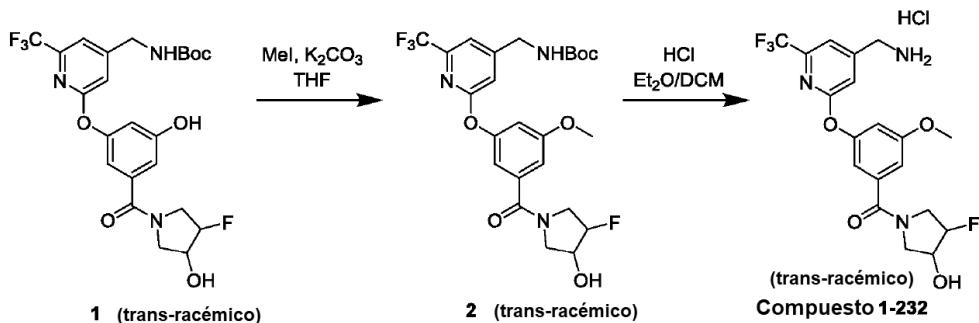
Etapa 6: ((2-(2-(benciloxi)-5-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxy)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo trans racémico (7)

A una solución agitada del compuesto 6 (208 mg, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C, se le añadió clorhidrato de trans-4-fluoropirrolidin-3-ol racémico (73 mg, 0.52 mmol), clorhidrato de EDCI (115 mg, 0.6 mmol), HOBr (54 mg, 0.4 mmol) y DIEA (0.21 ml, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos) para producir el compuesto 7 (113 mg, 46%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.59 (br m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 3H), 7.22 - 7.29 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.01 - 7.04 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.38 - 3.92 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), como una mezcla de rotámeros.

Etapa 7: (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-4-(benciloxi)fenoil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans racémica (Compuesto 1-231)

A una solución agitada del compuesto 7 (110 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C, se le añadió HCl 2 M en Et₂O (12 ml, 24 mmol) y la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó (HPLC preparativa) para producir el compuesto 1-231 (40 mg, 40%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 4H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.69 - 3.94 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), como una mezcla de rotámeros; LCMS Mass: 506.3 (M⁺+1).

Ejemplo 94: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-metoxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans racémica (Compuesto 1-232)



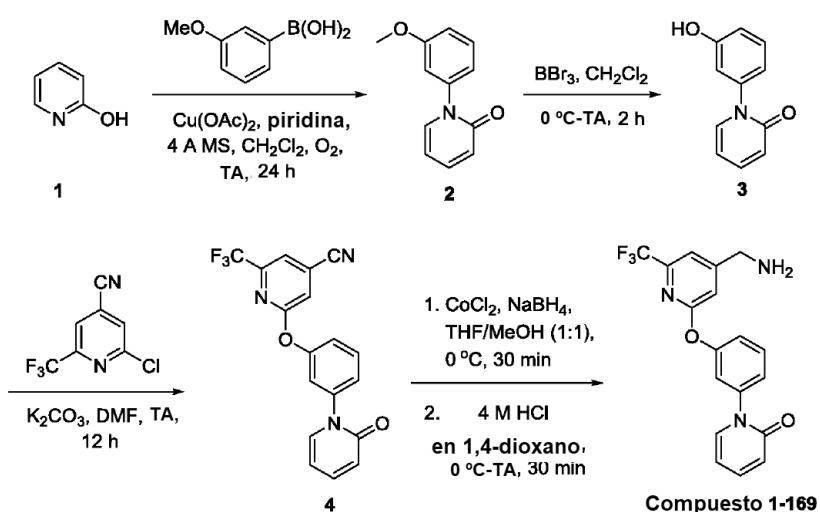
Etapa 1: ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-5-metoxifenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo trans racémico (2)

A una solución agitada de ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-5-metoxifenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de trans-tert-butilo racémico 1 (24 mg, 0.046 mmol) (del Ejemplo 92, Etapa 5) en THF (3 ml) a 0°C, se añadieron K₂CO₃ (13 mg, 0.091 mmol) y yodometano (13 mg, 0.091 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a esto se le añadió yodometano (26 mg, 0.183 mmol) y DMF (1.5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar 2 (45 mg) como un sólido blanco, que no se purificó más. LCMS Mass: 530.0 (M⁺+1).

Etapa 2: clorhidrato de (3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-5-metoxifenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona trans racémica (Compuesto 1-232)

El compuesto del título (1-232) se preparó a partir del compuesto 2 (37 mg) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.80 (br s, 3H), 7.87 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.91 - 6.95 (m, 3H), 5.67 (m, 1H), 4.79 - 5.08 (m, 2H), 4.10 - 4.30 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 - 3.70 (br m, 3H); LCMS Mass: 430.0 (M^++1).

- 5 Ejemplo 95: 1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona (Compuesto 1-169)



Etapa 1: 1-(3-Metoxifenil)piperidin-2(1*H*)-ona (2)

A una solución agitada de piridin-2-ol 1 (500 mg, 5.26 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a TA, se le añadió ácido (3-metoxifenil)borónico (1.59 g, 10.53 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (209 mg, 1.05 mmol), piridina (0.8 ml, 10.53 mmol) y 4 Å MS (cat.). La mezcla se agitó a TA bajo atmósfera de O_2 durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 ml), se diluyó con una solución saturada acuosa de CuSO_4 (20 ml), luego se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 35%/hexanos) para producir el compuesto 2 (760 mg, 76%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.77 (s, 3H); LCMS Mass: 201.9 (M^++1).

Etapa 2: 1-(3-Hidroxifenil)piperidin-2(1*H*)-ona (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (170 mg, 0.84 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadió BBr_3 (0.16 ml, 1.69 mmol). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró con Et_2O (2 x 5 ml) para producir el compuesto 3 (65 mg, 41%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 2H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.28 (td, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H); LCMS Mass: 187.9 (M^++1).

Etapa 3: 2-(3-(2-Oxopiperidin-1(2*H*)-il)fenoxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (4)

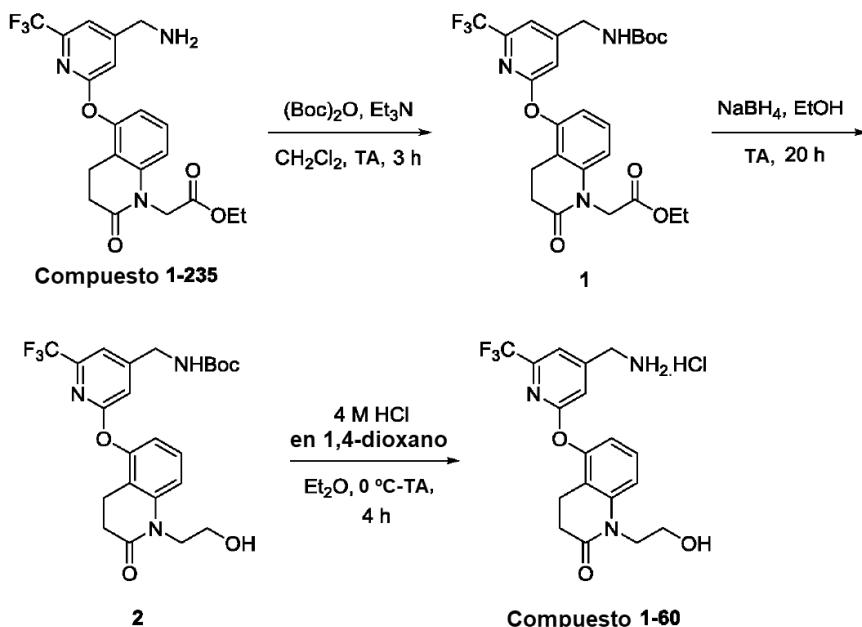
Una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (200 mg, 0.97 mmol), compuesto 3 (181 mg, 0.97 mmol), K_2CO_3 (268 mg, 1.94 mmol) y DMF (5 ml), se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos) para producir el compuesto 4 (220 mg, 77%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 6.33 (m, 1H); LCMS Mass: 357.9 (M^++1).

35 Etapa 4: 1-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)piperidin-2(1*H*)-ona (Compuesto 1-169)

A una solución agitada del compuesto 5 (150 mg, 0.42 mmol) en THF/MeOH (1:1, 10 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadieron CoCl_2 (136 mg, 1.05 mmol) y NaBH_4 (80 mg, 2.11 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), se filtró a través de un lecho corto de Celite

y se lavó con EtOAc (15 ml). El filtrado se lavó con agua (15 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener la amina deseada. A esta amina se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0°C y se agitó a TA durante 30 min. Luego, la mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó (mediante HPLC preparativa) para producir el compuesto 1-169 (24 mg, 15%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.64 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.21 (br s, 2H); LCMS Mass: 361.9 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 96: clorhidrato de 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 1-60)



10 Etapa 1: Etil 2-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato (1)

A una solución agitada de 2-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato de etilo (120 mg, 0.28 mmol) (del Ejemplo 97) en CH_2Cl_2 (20 ml) a TA, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.1 ml, 0.42 mmol) y TEA (0.08 ml, 0.57 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos) para producir el compuesto 1 (100 mg, 67%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.58 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 2.61 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.19 (m, 3H); LCMS Mass: 546.1 ($M^{+}+\text{Na}$).

20 Etapa 2: ((2-((1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)oxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (2)

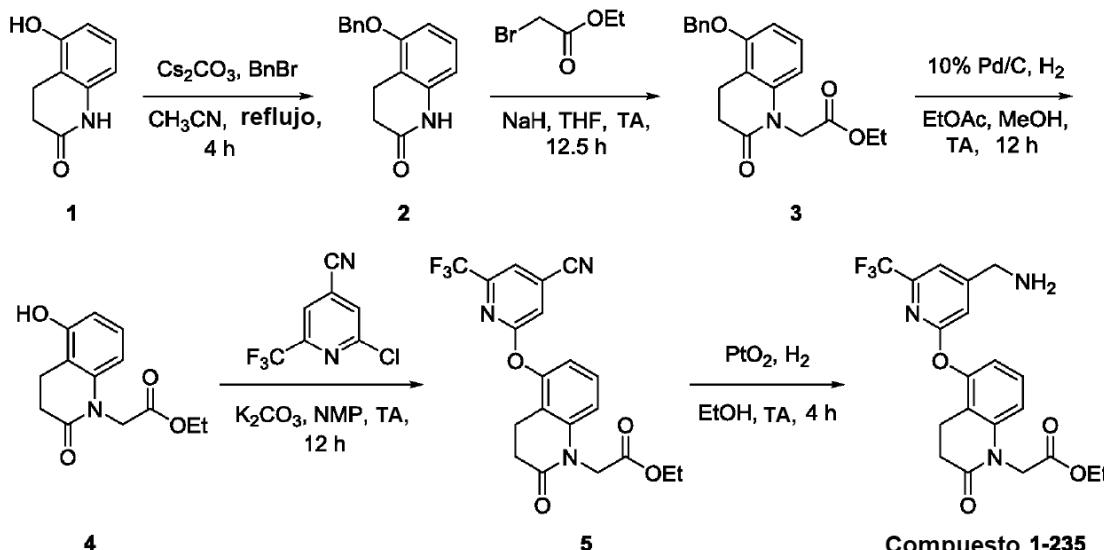
A una solución agitada del compuesto 1 (50 mg, 0.009 mmol) en EtOH (2 ml) a TA bajo atmósfera inerte, se le añadió NaBH_4 (54 mg, 1.43 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), se acidificó con ácido cítrico a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos) para producir el compuesto 2 (20 mg, 43%) como un sólido pegajoso de color marrón pálido. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.29 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS Mass: 482.1 ($M^{+}+1$).

30 Etapa 3: clorhidrato de 5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1-(2-hidroxietil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 1-60)

A una solución agitada del compuesto 2 (20 mg, 0.04 mmol) en Et_2O (5 ml) a 0°C, se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 4 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (2 x 1 ml), n-pentano (2 x 1 ml) y se secó al vacío. El producto crudo se disolvió en agua (2 ml) y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto 1-60 (10 mg, 58%) como un sólido

pegajoso blanquecino. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.73 - 2.78 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H); LCMS Mass: 381.9 (M^++1).

Ejemplo 97: Etil 2-(5-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato (Compuesto 1-235)



5

Etapa 1: 5-(Benziloxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2)

A una solución agitada de 5-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2 (1H)-ona 1 (2 g, 12.27 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a TA, se le añadió Cs_2CO_3 (6 g, 18.4 mmol) y bromuro de bencilo (1.46 ml, 12.27 mmol). La mezcla se calentó a refluo durante 4 h. Despues de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 20 min. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (15 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 2 (2.5 g, 81%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.05 (s, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.41 (m, 2H); LCMS Mass: 254.0 (M^++1).

Etapa 2: Etil 2-(benciloxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (2.5 g, 9.88 mmol) en THF (80 ml) a TA bajo una atmósfera inerte, se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 593 mg, 14.82 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 30 min. A esto se le añadió 2-bromoacetato de etilo (2.47 g, 14.82 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos) para producir el compuesto 3 (2 g, 61%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.43 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LCMS Mass: 340.0 (M^++1).

Etapa 3: Etil 2-(5-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato (4)

A una solución agitada del compuesto 3 (2 g, 5.9 mmol) en EtOAc (50 ml) y MeOH (20 ml) a TA, se le añadió Pd al 10%/C (50% húmedo, ~ 800 mg). La mezcla se agitó a TA bajo H_2 (1 atmósfera) durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite lavando con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con n-pentano (2 x 10 ml) para producir el compuesto 4 (1.4 g, 95%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.61 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.76 - 2.81 (m, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 2H), 1.19 (m, 3H); LCMS Mass: 250.0 (M^++1).

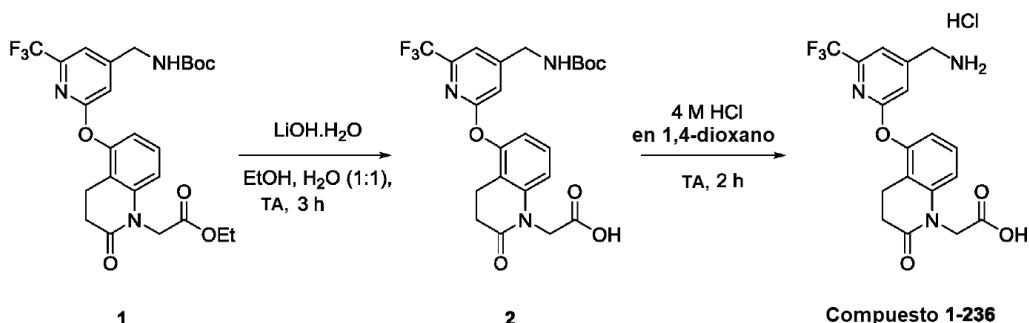
Etapa 4: Etil 2-(5-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato (5)

A una solución agitada del compuesto 4 (200 mg, 0.8 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 ml) a TA, se le añadieron K_2CO_3 (222 mg, 1.61 mmol) y 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo. (182 mg, 0.88 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se agitó durante 20 min. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, que se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con n-pentano (2 x 2 ml) para producir el compuesto 5 (210 mg, 62%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.50 - 2.55 (m, 2H), 1.20 (m, 3H); LCMS Mass: 420.0 (M^++1).

Etapa 5: Etil (Compuesto 1-235) 2-(5-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato

A una solución agitada del compuesto 5 (158 mg, 0.38 mmol) en etanol (10 ml) a TA, se le añadió PtO₂ (16 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo H₂ (1 atmósfera) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con n-pentano (2 x 5 ml) para producir el compuesto 1-235 (126 mg, 79%) como un sólido color marrón pálido. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.62 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.51 - 2.55 (m, 2H), 2.03 (br s, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS Mass: 424.3 (M⁺+1).

10 Ejemplo 98: clorhidrato de ácido 2-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acético (Compuesto 1-236)



Etapa 1: ácido 2-((4-((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acético (2)

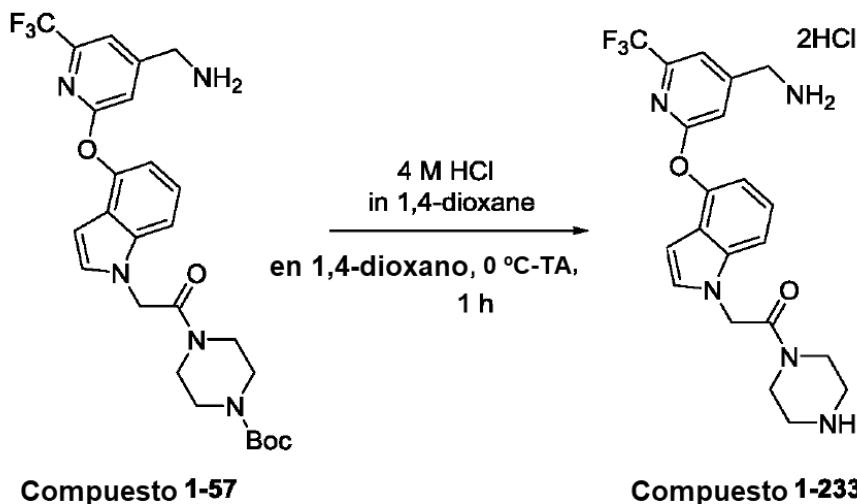
15 A una solución agitada de 2-(5-((4-(((tert-butoxicarbonil) amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato de etilo 1 (35 mg, 0.07 mmol) (del Ejemplo 96, Etapa 1) en una mezcla de etanol/agua (1:1, 10 ml) a TA, se añadió LiOH monohidrato (3 mg, 0.13 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Los volátiles (etanol) se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con ácido cítrico a pH ~4 y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et₂O (2 x 3 ml), seguido de n-pentano (2 x 3 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 2 (28 mg, 85%) un sólido blanquecino. LCMS Mass: 496.1 (M⁺+1).

Etapa 2: clorhidrato de ácido 2-(5-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acético (Compuesto 1-236)

Al compuesto 2 (28 mg, 0.06 mmol) se le añadió HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et₂O (2 x 2 ml), seguido de n-pentano (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-236 (19 mg, 76%) como un sólido blanquecino.

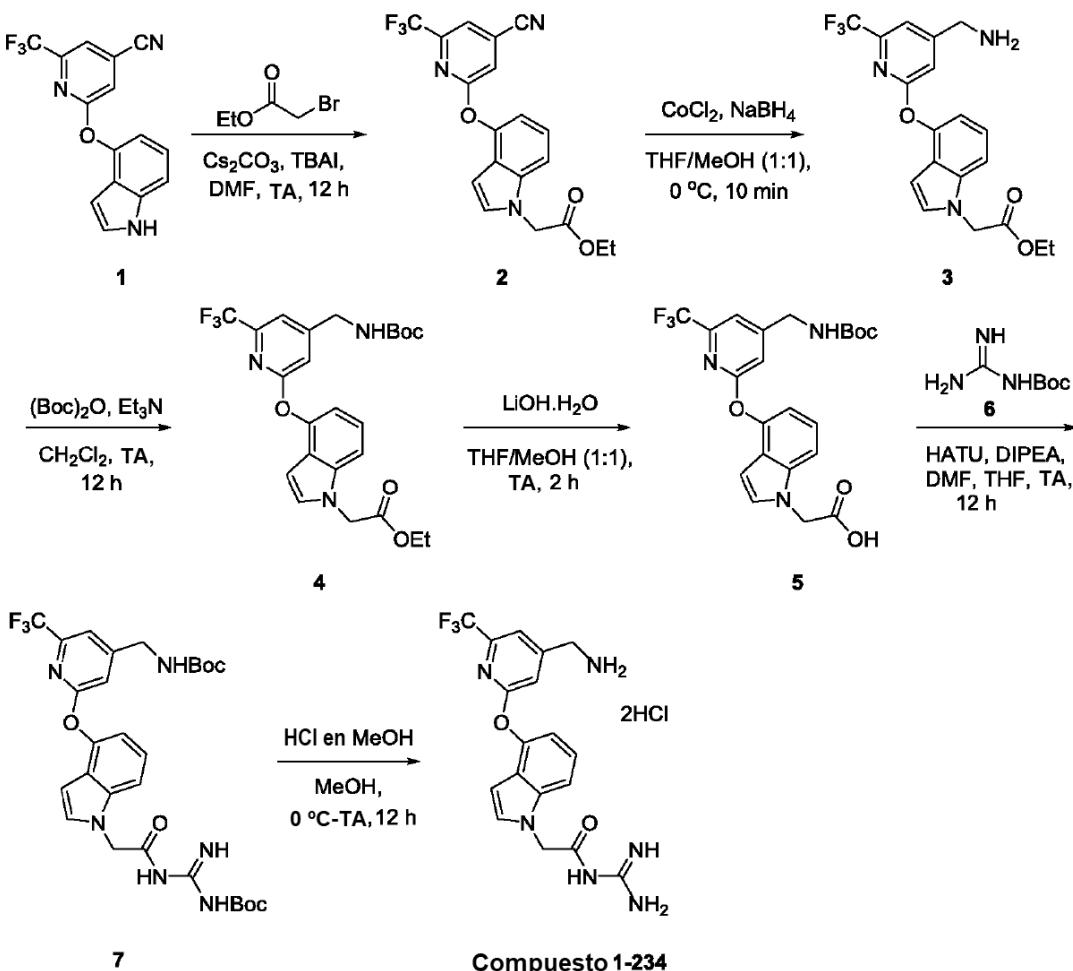
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.63 (br s, 1H), 8.61 (br s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.64 - 2.69 (m, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 2H); LCMS Mass: 395.9 (*M*⁺+1).

Ejemplo 99: diclorhidrato de 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (Compuesto 1-233)



A una solución agitada de 4-(2-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1H-indol-1-il)acetil)piperazin- 1-carboxilato de tert-butilo 1-57 (100 mg, 0.19) (del Ejemplo 52) en 1,4-dioxano (1 ml) a 0°C, se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se trituró con EtOAc (2 x 3 ml) y después se purificó (HPLC preparativa) para producir el compuesto del título (18 mg, 22%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.97 (br s, 2H), 8.39 (br s, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.21 - 4.23 (m, 2H), 3.78 - 3.80 (m, 2H), 3.65 - 3.67 (m, 2H), 3.25 - 3.27 (m, 2H), 3.05 - 3.16 (m, 2H); LCMS Mass: 433.9 (M⁺+1).

Ejemplo 100: diclorhidrato de 2-(4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1H-indol-1-il)-N-carbamimidoilacetamida (Compuesto 1-234)



Etapa 1: Etil 2-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetato (2)

A una solución agitada de 2-((1*H*-indol-4-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (440 mg, 1.46 mmol) (del Ejemplo 49, Etapa 1) en DMF (5 ml) a TA, se añadieron 2-bromoacetato de etilo (487 mg, 2.91 mmol), Cs_2CO_3 (983 mg, 4.37 mmol) y NBu_4I (234 mg, 0.73 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos) para producir el compuesto 2 (370 mg, 65%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.19 (m, 3H); LCMS Mass: 390.0 ($M^{+}+1$).

Etapa 2: Etil 2-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetato (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (310 mg, 0.8 mmol) en THF/MeOH (1:1, 20 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadió CoCl_2 (76 mg, 2.0 mmol) seguido de NaBH_4 (257 mg, 2.0 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para producir el compuesto 3 (230 mg) como un semisólido de color marrón pálido que se usó sin purificación adicional. LCMS Mass: 394.3 ($M^{+}+1$).

Etapa 3: Etil 2-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acetato (4)

A una solución agitada del compuesto 3 (230 mg, crudo) en CH_2Cl_2 (40 ml) a TA, se le añadió TEA (0.24 ml, 1.76 mmol) seguido de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.15 ml, 0.64 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos) para producir el compuesto 4 (191 mg, 49% en dos etapas) como un sólido de color marrón pálido. ^1H RMN (500MHzDMSO- d_6): δ 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (m, 3H); LCMS Mass: 494.1 ($M^{+}+1$).

Etapa 4: ácido 2-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)acético (5)

A una solución agitada del compuesto 4 (140 mg, 0.28 mmol) en THF/MeOH (1:1, 10 ml) a TA, se le añadió LiOH·H₂O (60 mg, 1.42 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con EtOAc (2 X 5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó con

5 una solución saturada de ácido cítrico a pH ~3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto 5 (110 mg, 83%) como un sólido blanquecino, que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

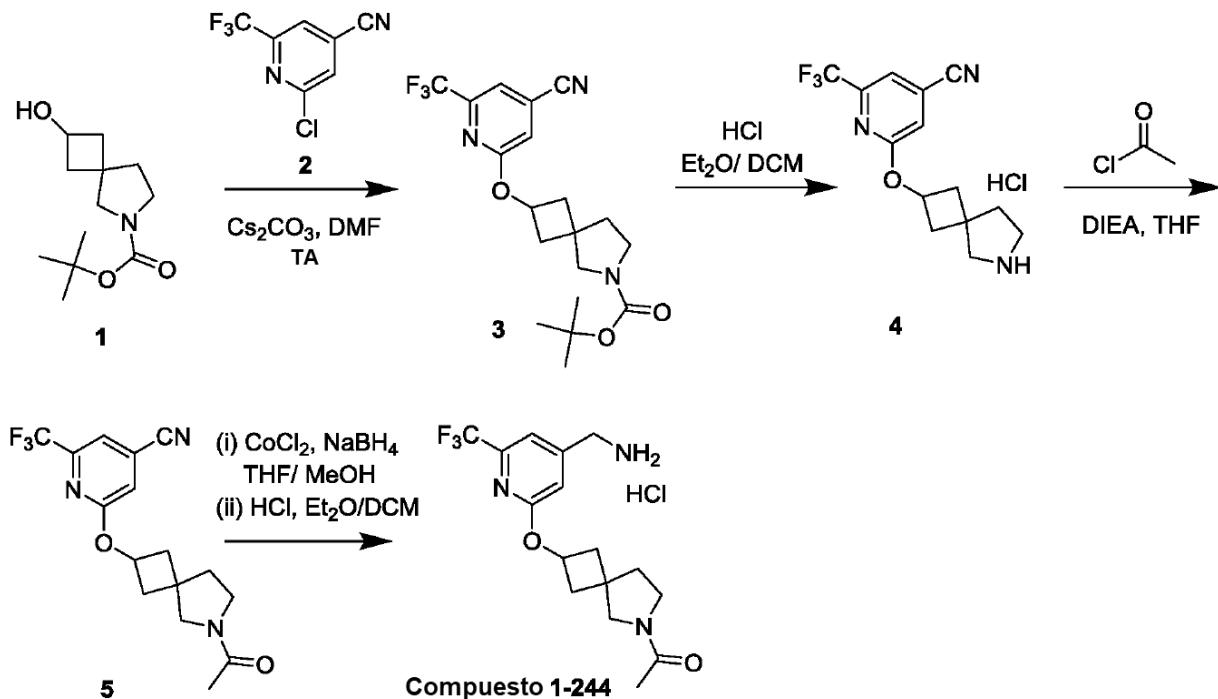
10 Etapa 5: 2-((4-((Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-N-Boc-carbamimidoilacetamida (7)

A una solución agitada del compuesto 5 (31 mg, 0.07 mmol) en DMF (5 ml) y THF (1 ml) a TA, se le añadieron HATU (38 mg, 0.1 mmol) y DIEA (0.03 ml, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A esto se le añadió N-Boc-guanidina 6 (16 mg, 0.1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), 15 se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos) para producir el compuesto 7 (35 mg, 62%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); LCMS Mass: 629.2 (M⁺+Na).

20 Etapa 6: declorhidrato de 2-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-1*H*-indol-1-il)-N-carbamimidoilacetamida (Compuesto 1-234)

A una solución agitada del compuesto 7 (30 mg, 0.05 mmol) en MeOH (1 ml) a 0°C, se le añadió HCl en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 12 h. Se eliminaron los volátiles y se purificó el producto crudo (HPLC preparativa) para producir el compuesto 1-234 (10 mg, 43%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.25 (s, 2H); LCMS Mass: 407.0 (M⁺+1).

Ejemplo 101: clorhidrato de 1-(2-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)etanona (Compuesto 1-244)



Etapa 1: 2-((4-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-6-azaespiro[3.4]octane-6-carboxilato de tert-butilo (3)

30 Una mezcla de 2-hidroxi-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de tert-butilo 1 (950 mg, 4.18 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 2 (1.03 g, 4.99 mmol), Cs₂CO₃ (2.73 g, 8.4 mmol) y DMF (22 ml), se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se sometió a partición entre agua, salmuera, HCl acuoso 1 M y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se reextrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y

se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-40%/hexanos) para producir el compuesto 3 (1.04 g, 63%) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.00 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.10 - 3.30 (m, 6H), 2.00 - 2.20 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS Mass: 342.0 ($M^{+}+1$ - C₄H₉).

5 Etapa 2: clorhidrato de 2-(6-Azaespiro[3.4]octan-2-iloxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (4)

Se agitó una mezcla del compuesto 3 (935 mg, 2.35 mmol), HCl (2 M en Et₂O, 5 ml, 10 mmol) y DCM (5 ml) a TA durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó, proporcionando el compuesto 4 (775 mg, 99%) en forma de un sólido blanco, que no requirió purificación adicional.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (br s, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.00 - 3.40 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.10 - 2.40 (m, 2H), 2.00 - 2.20 (m, 2H); LCMS Mass: 298.0 ($M^{+}+1$).

Etapa 3: 2-((6-Acetyl-6-azaespiro[3.4]octan-2-il)oxi)-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo (5)

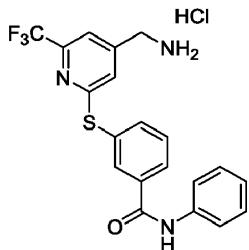
A una mezcla agitada de compuesto 4 (100 mg, 0.30 mmol), DIEA (0.116 mg, 0.899 mmol) y THF (1.5 ml) a TA, se le añadió cloruro de acetilo (23 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó directamente (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para producir el compuesto 5 (38 mg, 38%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.01 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.20 - 3.40 (m, 6H), 2.10 - 2.30 (m, 2H), 1.80 - 2.00 (m, 5H); LCMS Mass: 340.0 ($M^{+}+1$).

Etapa 4: clorhidrato de 1-(2-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)etanona (Compuesto 1-244)

20 A una solución agitada del compuesto 5 (38 mg, 0.112 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) a 0°C se añadieron en porciones CoCl₂ (29 mg, 0.224 mmol) y NaBH₄ (42 mg, 1.12 mmol) bajo atmósfera inerte. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc. Este se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se lavó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener la amina deseada.

25 A esta amina en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió HCl (2 M en Et₂O, 2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 1-244 (25 mg, 59%) como un sólido blanco. LCMS Mass: 344.0 ($M^{+}+1$).

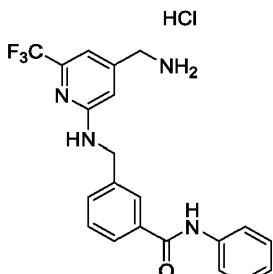
Ejemplo 102: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)thio)-N-fenilbenzamida (Compuesto 1-68)



30 El compuesto del título (1-68) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-M en la Etapa 1.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 8.45 (br s, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 2H); LCMS Mass: 404.0 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 103: clorhidrato de 3-(((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)methyl)-N-fenilbenzamida (Compuesto 1-105)

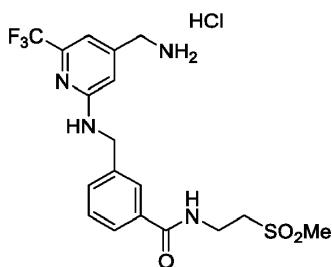


El compuesto del título (1-105) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-L en la Etapa 1.

¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 7.90 - 7.96 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.99 (m, 2H); LCMS Mass: 401.3 (M⁺+1).

5

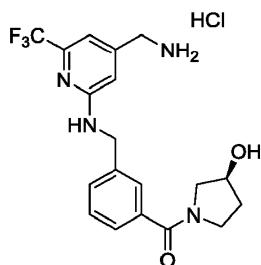
Ejemplo 104: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil-N-(2-(metilsulfonil)etil)benzamida (Compuesto 1-106)



El compuesto del título (1-106) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-L y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etan-1-amina en la Etapa 1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (m, 1H), 8.34 (br s, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H); LCMS Mass: 431.3 (M⁺+1).

10

Ejemplo 105: clorhidrato de (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Compuesto 1-237)

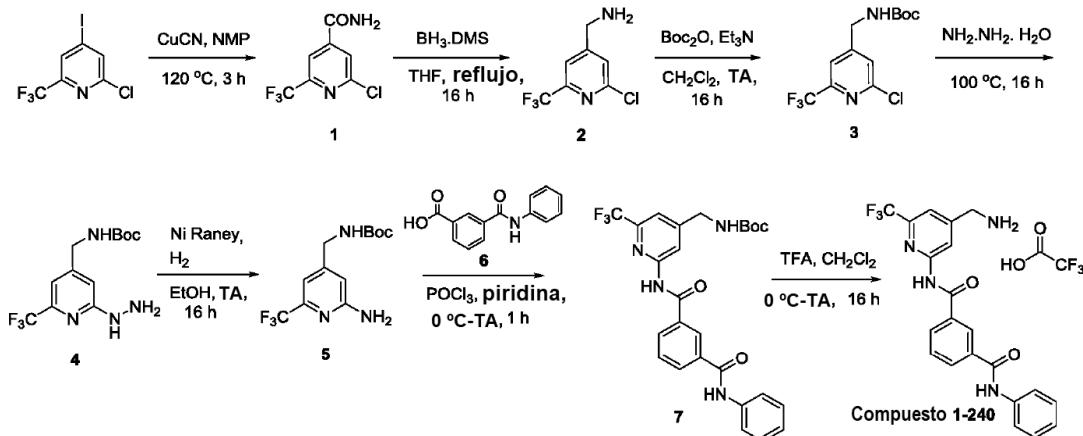


15

El compuesto del título (1-237) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-L y (S)-pirrolidin-3-ol en la Etapa 1. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (br s, 3H), 7.93 (br s, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.96 - 3.99 (m, 2H), 3.45 - 3.59 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.70 - 1.97 (m, 2H); LCMS Mass: 395.1 (M⁺+1).

20

Ejemplo 106: trifluoroacetato de N¹-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-fenilisoftalamida (Compuesto 1-240)



Etapa 1: 2-Chloro-6-(trifluorometil)isonicotinamida (1)

A una solución agitada de 2-cloro-4-yodo-6-(trifluorometil)piridina (5 g, 16.29 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (20 ml) a TA en una atmósfera inerte, se añadió CuCN (5.84 g, 65.15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se diluyó con agua (60 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con 2-4% de EtOAc/hexanos seguido de 30% de EtOAc/hexanos) para producir el compuesto 1 (500 mg, 7%) en forma de un sólido color marrón pálido. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.96 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.03 - 6.32 (m, 2H); LCMS Mass: 222.9 ($M - \text{H}^+$).

Etapa 2: (2-Chloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metanamina (2)

5 A una solución agitada del compuesto 1 (5 g, 22.32 mmol) en THF (60 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadió gota a gota $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (sol 5 M en Et_2O , 22.3 ml, 111.61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluxo y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto 2 (5.3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional.

10 Etapa 3: ((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (3)

15 A una solución agitada del compuesto 2 (5.3 g, crudo) en CH_2Cl_2 (60 ml) a TA, se le añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.95 ml, 30.28 mmol) y TEA (7.03 ml, 50.48 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos) para producir el compuesto 3 (2 g, 29% en dos etapas) en forma de cristales de color amarillo pálido. ^1H RMN (500MHz, CDCl_3): δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H); LCMS Mass: 310.9 ($M^{+}+1$).

20 Etapa 4: (*E*)-((2-hidrazono-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (4)

25 Al compuesto 3 (2 g, 6.45 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (35 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió Ft_2O (10 ml) y MeOH (5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto 4 (2 g) como un líquido viscoso de color marrón pálido, que no requirió purificación adicional.

30 ^1H RMN (500MHz, CD_3OD): δ 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS Mass: 307.2 ($M^{+}+1$).

35 Etapa 5: ((2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (5)

40 A una solución agitada del compuesto 4 (50 mg, crudo) en EtOH (5 ml) a TA bajo una atmósfera inerte, se le añadió Ni Raney (5 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo H_2 (1 atmósfera) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto 5 (35 mg) en forma de un sólido blanquecino, que se utilizó sin purificación adicional. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44 (m, 1H), 6.99 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

45 Etapa 6: ((2-(3-(fenilcarbamoyl)benzamido)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (7)

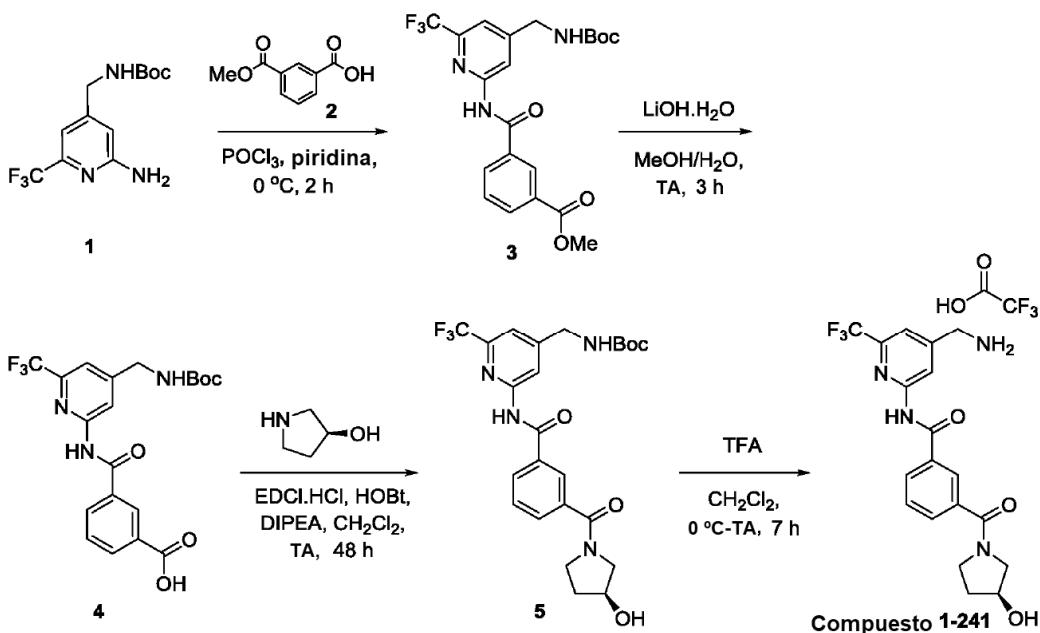
50 A una solución agitada de ácido 3-(fenilcarbamoyl)benzoico (124 mg, 0.51 mmol) en piridina (4 ml) a 0°C, se le añadió el compuesto 5 (150 mg, 0.51 mmol) seguido de POCl_3 (0.47 ml, 5.15 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con CuSO_4 acuoso (20 ml), salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 30-35%/hexanos) para producir el compuesto 7 (90 mg, 34%) en forma de un sólido color azul pálido. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.27 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS Mass: 513.2 ($M - \text{H}^+$).

55 Etapa 7: trifluoroacetato de N^1 -(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)- N^3 -fenilisoftalamida (Compuesto 1-240)

60 A una solución agitada del compuesto 7 (20 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C, se le añadió TFA (0.1 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante trituración con Et_2O (2 x 1 ml), luego n-pentano (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-240 (12 mg, 75%) como un sólido blanquecino.

65 ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.44 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.34 (br s, 3H), 8.19 (m, 2H), 7.75 - 7.81 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.26 (s, 2H); LCMS Mass: 415.0 ($M + \text{H}^+$).

70 Ejemplo 107: trifluoroacetato de (*S*)- N -(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)benzamida (Compuesto 1-241)



Etapa 1: 3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)benzoato de metilo (3)

A una solución agitada de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico 2 (100 mg, 0.55 mmol) en piridina (3 ml) a 0°C, se le añadió ((2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo 1 (162 mg, 0.55 mmol) (del Ejemplo 106,

- 5 Etapa 5) seguido de POCl_3 (0.51 ml, 5.55 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua helada (20 ml), se lavó con una solución de CuSO_4 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 25-30%/hexanos) para producir el compuesto 3 (50 mg, 20%) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.71 (br s, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.38 - 4.49 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LCMS Mass: 476.1 ($M^+ + \text{Na}^+$).
- 10

Etapa 2: ácido 3-((4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)benzoico (4)

A una solución agitada del compuesto 3 (175 mg, 0.39 mmol) en $\text{MeOH}: \text{H}_2\text{O}$ (1:1, 4 ml) se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18 mg, 0.77 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. El MeOH se eliminó bajo presión reducida y la mezcla luego se diluyó con agua (15 ml), se acidificó con ácido cítrico a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 4 (200 mg) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional. LCMS Mass: 438.1 ($M - \text{H}^+$).

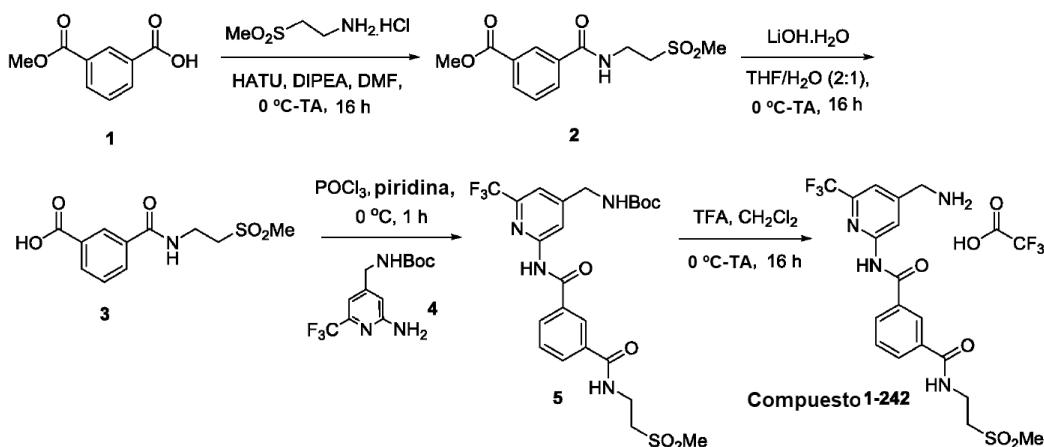
Etapa 3: (S)-((2-(3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)benzamido)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (5)

A una solución agitada del compuesto 4 (220 mg, crudo) en CH_2Cl_2 (6 ml) a TA, se le añadió clorhidrato de EDCI (191 mg, 1.0 mmol), HOBr (34 mg, 0.25 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (65 mg, 0.75 mmol) y DIEA (0.17 ml, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con 90-95% de $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$) para producir el compuesto 5 (50 mg, 25% en dos etapas) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.30 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.23 - 4.37 (m, 3H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.76 - 1.97 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); LCMS Mass: 507.2 ($M - \text{H}^+$).

Etapa 4: trifluoroacetato de (S)-N-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)benzamida (Compuesto 1-241)

A una solución agitada del compuesto 5 (20 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C, se le añadió TFA (0.03 ml, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 7 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con Et_2O (2 x 1 ml), n-pentano (2 x 1 ml), luego se secó al vacío para producir el compuesto 1-241 (10 mg, 62%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (500MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 - 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.92 - 2.20 (m, 2H), 1.35 (m, 1H); LCMS Mass: 409.0 ($M + \text{H}^+$).

Ejemplo 108: trifluoroacetato de *N*¹-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*³-(2-(metilsulfonil)ethyl)isoftalamida (Compuesto 1-242)



Etapa 1: 3-((2-(metilsulfonil)ethyl)carbamoyl)benzoato de metilo (2)

- 5 A una solución agitada de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico 1 (500 mg, 2.78 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C, se le añadió clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etan-1-amina (443 mg, 2.78 mmol), HATU (1.58 g, 4.17 mmol) y DIEA (1.45 ml, 8.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con MeOH al 3%/CH₂Cl₂) para producir el compuesto 2 (450 mg, 57%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.93 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.02 (s, 3H); LCMS Mass: 285.9 (M + H⁺).
- 10

Etapa 2: ácido 3-((2-(Metilsulfonil)ethyl)carbamoyl)benzoico (3)

- 15 A una solución agitada del compuesto 2 (450 mg, 1.58 mmol) en una mezcla de THF: H₂O (2: 1, 8 ml) a 0°C, se le añadió LiOH.H₂O (133 mg, 3.16 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (30 ml) y luego se acidificó con ácido cítrico a pH ~4. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para producir el compuesto 3 (400 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. LCMS Mass: 271.8 (M + H⁺).

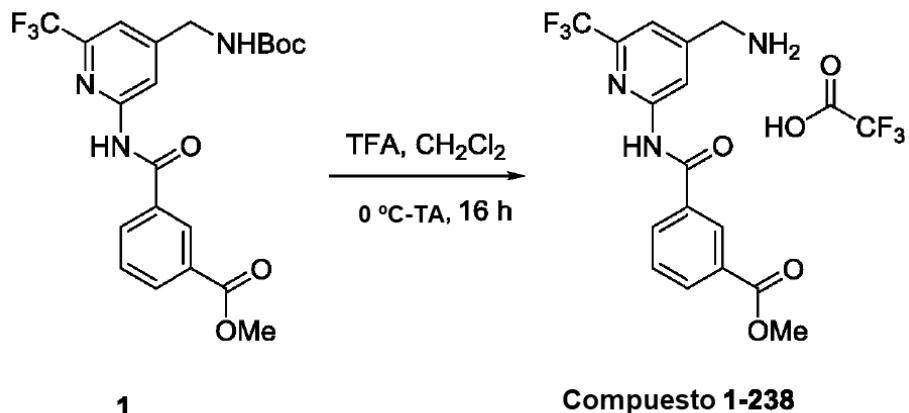
Etapa 3: ((2-(3-((2-(metilsulfonil)ethyl)carbamoyl)benzamido)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo (5)

- 20 A una solución agitada de ((2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)methyl)carbamato de tert-butilo 4 (50 mg, 0.17 mmol) (del Ejemplo 106, Etapa 5) y el compuesto 3 (46 mg, 0.17 mmol) en piridina (3 ml) a 0°C, se añadió gota a gota POCl_3 (0.16 ml, 1.72 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se vertió en agua helada (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo MeOH/CH₂Cl₂ al 1-5%; seguido de trituración con Et₂O (2 x 2 ml)) para producir el compuesto 5 (15 mg, 16%) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS Mass: 543.1 (M - H⁺).

Etapa 4: trifluoroacetato de *N*¹-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*³-(2-(metilsulfonil)ethyl)isoftalamida (Compuesto 1-242)

- 30 A una solución agitada del compuesto 5 (15 mg, 0.03 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C, se le añadió TFA (0.004 ml, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. Se eliminaron los volátiles y se trituró el producto crudo con Et₂O (2 x 1 ml) para producir el compuesto 1-242 (10 mg, 67%) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.88 - 3.93 (m, 2H), 3.45 - 3.50 (m, 2H), 3.06 (s, 3H); LCMS Mass: 444.9 (M + H⁺).

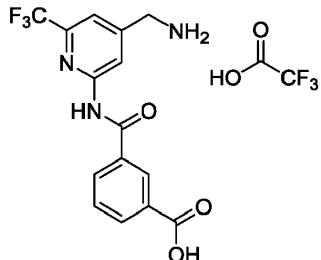
- 35 Ejemplo 109: trifluoroacetato de 3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)benzoato de metilo (Compuesto 1-238)



A una solución agitada de 3-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoilbenzoato de metilo 1 (50 mg, 0.11 mmol) (del Ejemplo 107, Etapa 1) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C, se añadió TFA (0.08 ml, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión.

La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 17 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con Et₂O (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-238 (25 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD): δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 2H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); LCMS Mass: 353.8 (M⁺+1).

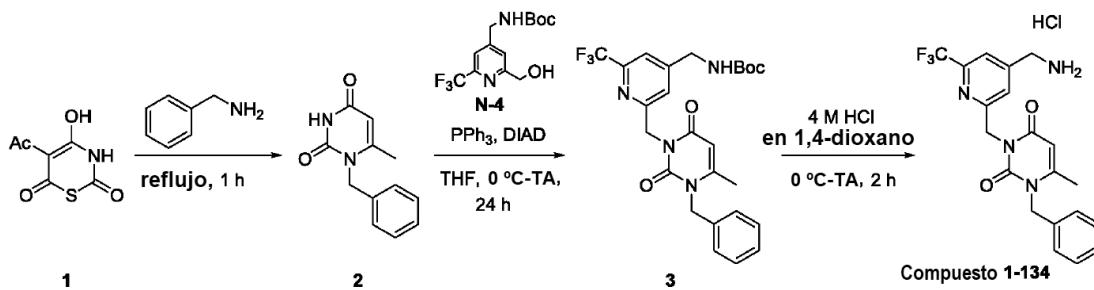
Ejemplo 110: trifluoroacetato de ácido 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)benzoico (Compuesto 1-239)



10

El compuesto del título (1-239) se preparó a partir de ácido 3-((4-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)benzoico (del Ejemplo 107, Etapa 2) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 109. ^1H RMN (500MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 4.34 (s, 2H); LCMS Mass: 339.9 (M^++1).

15 Ejemplo 111: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-bencil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 1-134)



Etapa 1: 1-Bencil-6-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2)

A 5-acetil-4-hidroxi-2H-1,3-tiazina-2,6 (3H)-diona 1 (1 g, 5.35 mmol) se le añadió bencilamina (15 mL) a TA bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta reflujo durante 1 h. El exceso de bencil amina se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa de NaOH 0.5 N (30 mL) y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se filtró (para eliminar el sólido) y el filtrado se acidificó con solución acuosa de HCl 2 N (20 mL). El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para producir el compuesto 2

(250 mg, 28%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.32 (br s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); LCMS Mass: 216.9 (M^++1).

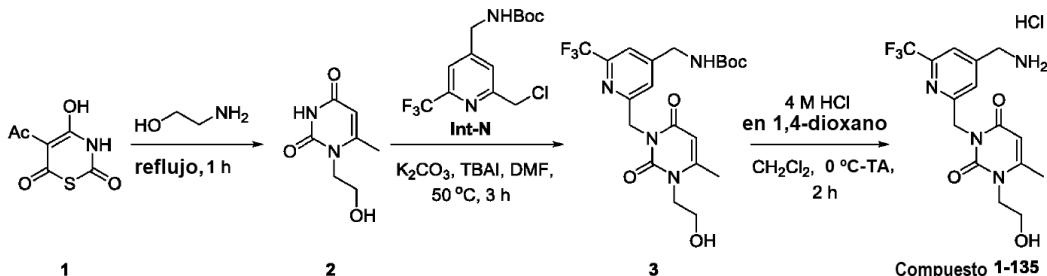
Etapa 2: ((2-((3-bencil-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (4)

5 A una solución agitada del compuesto 2 (40 mg, 0.18 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C en una atmósfera inerte, se le añadió ((2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo N-4 (62 mg, 0.2 mmol) (de Int-N, Etapa 3), PPh₃ (73 mg, 0.28 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (0.05 ml, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 4 (8 mg, 9%) como un jarabe viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.34 - 4.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (br s, 9H), 1.47 (br s, 3H); LCMS Mass: 527.2 (M^++Na).

10 15 Etapa 3: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-bencil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 1-134)

Al compuesto 4 (8 mg, 0.01) a 0°C, se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0.5 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante trituración con Et₂O (2 x 1 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-134 (6 mg, 86%) como un jarabe viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.27 - 4.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS Mass: 405.3 (M^++1).

Ejemplo 112: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 1-135)



Etapa 1: 1-(2-Hidroxietil)-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2)

25 El compuesto del título (2) (300 mg, 33%) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando 2-aminoetan-1-ol en la Etapa 1. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (br s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (br t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS Mass: 171.3 (M^++1).

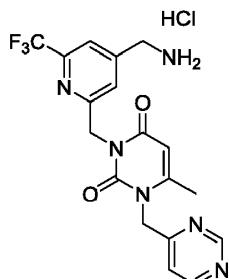
Etapa 2: ((2-((3-(2-hidroxietil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (3)

30 A una solución agitada del compuesto 2 (40 mg, 0.23 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C, se le añadió el compuesto Int-N (84 mg, 0.26 mmol), K₂CO₃ (97 mg, 0.7 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio. (cat.). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con MeOH al 2%/CH₂Cl₂; seguido de HPLC preparativa) para producir el compuesto 3 (13 mg, 12%) como un jarabe viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59 (s, 1H), 7.55 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS Mass: 459.2 (M^++1).

35 Etapa 3: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 1-135)

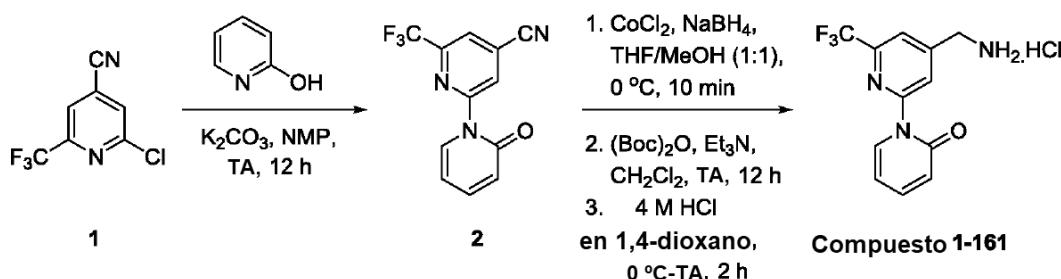
40 A una solución agitada del compuesto 3 (16 mg, 0.03) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0°C, se le añadió HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-135 (11 mg, 78%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43 (br s, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (br s, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.87 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); LCMS Mass: 359.3 (M^++1).

Ejemplo 113: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-1-(pirimidin-4-ilmetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 1-243)



El compuesto del título (1-243) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 112, utilizando pirimidin-4-ilmetanamina en la Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (br s, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS Mass: 407.3 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 114: clorhidrato de 4'-(Aminometil)-6'-(trifluorometil)-2H-[1.2'-bipiridin]-2-ona (Compuesto 1-161)



10 Etapa 1: 2-Oxo-6'-(trifluorometil)-2H-[1.2'-bipiridine]-4'-carbonitrilo (2)

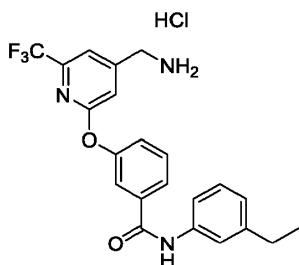
A una solución agitada de 2-cloro-6-(trifluorometil)isonicotinonitrilo 1 (500 mg, 2.43 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (10 ml) a TA, se le añadió piridin-2-ol (461 mg, 4.85 mmol) seguido de K_2CO_3 (1 g, 7.28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (sílica gel; eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos) para producir el compuesto 2 (520 mg, 81%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.47 (m, 1H); LCMS Mass: 265.9 ($M^{+}+1$).

Etapa 2: clorhidrato de 4'-(Aminometil)-6'-(trifluorometil)-2H-[1.2'-bipiridin]-2-ona (Compuesto 1-161)

20 A una solución agitada del compuesto 2 (500 mg, 1.89 mmol) en THF/MeOH (1:1, 20 mL) a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le añadieron CoCl_2 (487 mg, 3.77 mmol) y NaBH_4 (179 mg, 4.72 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado se concentró al vacío para obtener la amina deseada.

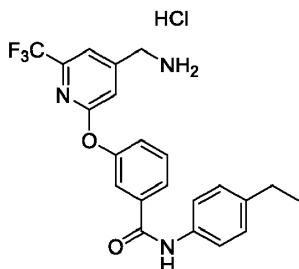
25 A una solución agitada de la amina en CH_2Cl_2 (20 ml) a TA, se le añadieron Et_3N (0.79 ml, 5.66 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.65 ml, 2.83 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó (mediante HPLC preparativa) para producir la amina protegida con Boc. A esta amina protegida con Boc se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte y se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, el producto crudo se trituró con Et_2O (2 x 2 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto 1-161 (18 mg, 3%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.38 (s, 2H); LCMS Mass: 269.9 ($M^{+}+1$).

30 Ejemplo 115: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(3-etilfenil)benzamida (Compuesto 1-245)



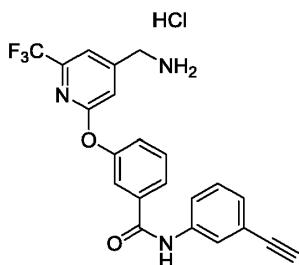
El compuesto del título (1-245) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 3-etilanilina en la Etapa 1. LCMS Mass: 416.0 (M^++1).

5 Ejemplo 116: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-ethylfenil)benzamida (Compuesto 1-246)



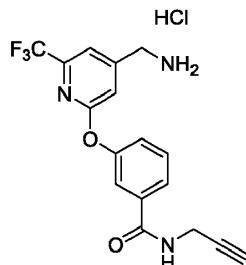
El compuesto del título (1-246) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 4- etilanilina en la Etapa 1. LCMS Mass: 416.0 (M^++1).

10 Ejemplo 117: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(3-ethinilfenil)benzamida (Compuesto 1-247)



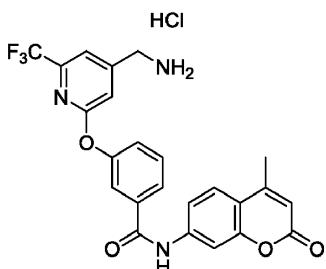
El compuesto del título (1-247) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 3-ethinylanilina en la Etapa 1. LCMS Mass: 412.0 (M^++1).

15 Ejemplo 118: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (Compuesto 1-248)



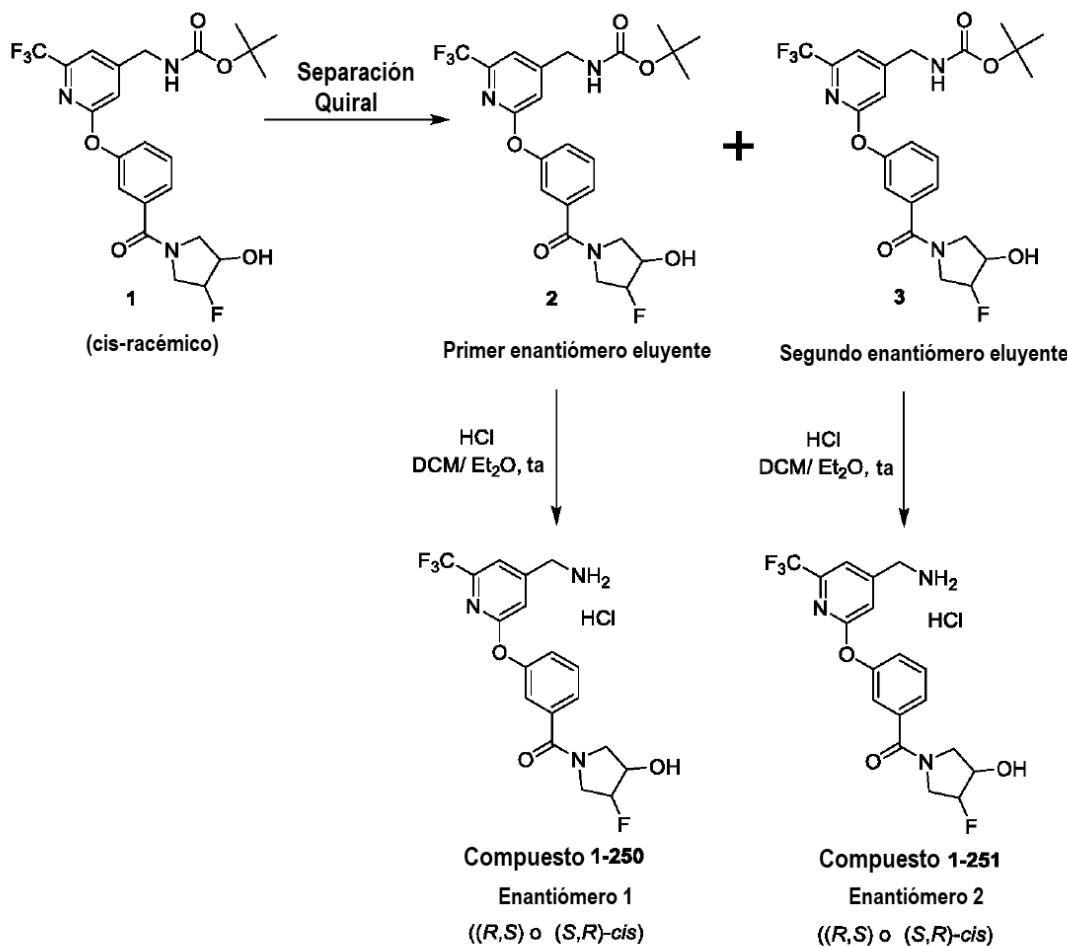
El compuesto del título (1-248) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando propargilamina en la Etapa 1. LCMS Mass: 350.0 (M^++1).

20 Ejemplo 119: clorhidrato de 3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il)benzamida (Compuesto 1-249)



El compuesto del título (1-249) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando 7-amino-4-metilcumarina en la Etapa 1. LCMS Mass: 470.0 (M^++1).

Ejemplo 120: clorhidrato de (*R,S*) o (*S,R*)-*cis*-(3-(4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Enantiómero 1) (Compuesto 1-250)



Etapa 1: Enantiómeros individuales de ((2-(3-(3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carbonil)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)metyl)carbamato de *cis*-tert-butilo (2) y (3)

10 El compuesto 2 (35 mg) y el compuesto 3 (35 mg) se obtuvieron ambos del compuesto 1 (160 mg, 0.32 mmol) (del Ejemplo 73, Etapa 2) mediante separación por HPLC quiral (Chiral Pak ADH, 250 x 20 mm, columna de 5 μ m, eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:EtOH (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA), tasa de flujo 18 mL/min), en donde el compuesto 2 fue el primero en eluir y el compuesto 3 fue el segundo en eluir.

15 Compuesto 2: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 - 4.34 (m, 3H), 3.46 - 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Análisis de HPLC quiral: R_t = 14.21min (Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μ m, eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:EtOH (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA) durante 25 mins; tasa de flujo 1.0 mL/min).

Compuesto 3: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.15 - 4.34 (m, 3H), 3.46 - 3.82 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). Análisis de HPLC quiral: $R_t = 15.31$ min (Chiral Pak ADH, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm , eluyendo isocráticamente con 10% MeOH:EtOH (1:1) y 90% de hexanos (que contiene 0.1% DEA) durante 25 mins; tasa de flujo 1.0 mL/min).

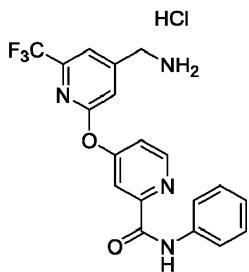
- 5 Etapa 2: clorhidrato de (*R,S*) o (*S,R*)-*cis*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Enantiómero 1) (Compuesto 1-250)

El compuesto del título (1-250) (26 mg, 97%) se preparó a partir de enantiómero individual 2 (35 mg, 0.07 mmol) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 4.26 - 4.48 (m, 3H), 3.63 - 3.95 (m, 3H), 3.46 (m, 1H); LCMS Mass: 400.0 (M⁺+1); Análisis de HPLC quiral: $R_t = 14.86$ min (Chiralpak-IA, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm , eluyendo isocráticamente con 20% MeOH:DCM (1:1) y 80% de hexanos (que contiene 0.1% DEA); tasa de flujo 1.0 mL/min).

10 Ejemplo 121: clorhidrato de (*R,S*) o (*S,R*)-*cis*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona (Enantiómero 2) (Compuesto 1-251)

15 El compuesto del título (1-251) (23 mg, 85%) se preparó a partir de enantiómero individual 3 (35 mg, 0.07 mmol) (del Ejemplo 120, Etapa 1) utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 4.26-4.50 (m, 3H), 3.63 - 3.96 (m, 3H), 3.46 (m, 1H); LCMS Mass: 400.0 (M⁺+1); Análisis de HPLC quiral: $R_t = 17.53$ min (Chiralpak-IA, 250 x 4.6 mm, columna de 5 μm , eluyendo isocráticamente con 20% MeOH:DCM (1:1) y 80% de hexanos (que contiene 0.1% DEA); tasa de flujo 1.0 mL/min).

- 20 Ejemplo 122: clorhidrato de 4-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-fenilpicolinamida (Compuesto 1-252)



El compuesto del título (1-252) se preparó utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1, utilizando Int-O en la Etapa 1. LCMS Mass: 389.0 (M⁺+1).

Ejemplo A-1: Composición farmacéutica parenteral

- 25 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para la administración por inyección (subcutánea, intravenosa), se disolvieron 1-1000 mg de un compuesto descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en agua estéril y luego se mezclaron con 10 ml de solución salina estéril al 0.9%. Se añadió opcionalmente un regulador adecuado, así como un ácido o una base opcional para ajustar el pH. La mezcla se incorporó en una forma de unidad de dosificación adecuada para la administración por inyección.

- 30 Ejemplo A-2: Solución oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se agrega al agua una cantidad suficiente de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (con solubilizadores opcionales, reguladores opcionales y excipientes enmascaradores del sabor) para proporcionar un solución de 20 mg/mL.

- 35 Ejemplo A-3: tableta oral

Una tableta se prepara mezclando 20-50% en peso de un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 20-50% en peso de celulosa microcristalina, 1-10% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 1-10% en peso de estearato de magnesio u otros excipientes apropiados. Las tabletas se preparan mediante compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene entre 40 100 y 500 mg.

Ejemplo A-4: Cápsula oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan de 10 a 500 mg de un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con almidón u otra mezcla de polvo adecuada. La mezcla se incorpora a una unidad de dosificación oral, como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

En otra realización, se colocan 10-500 mg de un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cápsula de tamaño 4 o cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y la cápsula se cierra.

Ejemplo A-5: Composición de gel tópico

- 5 Para preparar una composición farmacéutica de gel tópico, se mezcla un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con hidroxipropil celulosa, propilenglicol, miristato de isopropilo y alcohol purificado USP. La mezcla de gel resultante se incorpora luego a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo B-1: Ensayo de actividad de amina oxidasa LOXL2 humana

- 10 La actividad de la amino oxidasa LOXL2 se evalúa midiendo la fluorescencia de Amplex Red usando medio acondicionado concentrado 10-20X de células CHO que expresan de manera estable LOXL2 humano. Para ensayar la actividad de la amina oxidasa, se incuban 10 µl del medio acondicionado concentrado con 2 µl de compuesto de prueba en DMSO y 73 µl de regulador de ensayo (Regulador de borato 50 mM, pH 8) durante 2 h a 37°C. Después de 2 horas de incubación, 5 µl de 1,5-diaminopentano (DAP) 10 mM diluido en regulador de ensayo y 10 µl de Amplex Red Mix (8.5 µl de regulador de ensayo + 0.5 µl de Amplex Red 10 mM + 1 µl de 500 U/ml Peroxidasa de rábano picante) y la placa se mezcla y se coloca inmediatamente en el FlexStaion para las mediciones de fluorescencia. La fluorescencia se lee en modo cinético cada 2 minutos durante 1 hora a excitación = 544 y emisión = 590. La actividad de la amina oxidasa se calcula a partir de la pendiente de la porción lineal de la curva.
- 15

Tabla 2

Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀
1	1-7	A
2	1-9	A
3	1-10	A
4	1-11	A
5	1-12	A
6	1-13	A
7	1-14	A
8	1-15	A
9	1-16	A
10	1-17	A
11	1-18	A
12	1-19	A
13	1-20	A
14	1-21	A
15	1-22	A
16	1-23	A
17	1-24	C
18	1-25	B
19	1-26	A
20	1-27	A
21	1-28	A
22	1-29	A
23	1-30	A
24	1-31	A
25	1-32	A

ES 2 838 977 T3

Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀
26	1-33	A
27	1-34	A
28	1-35	A
29	1-36	A
30	1-8	A
31	1-39	A
32	1-40	A
33	1-43	B
34	1-44	A
35	1-46	A
36	1-47	A
37	1-48	A
38	1-49	A
39	1-50	A
40	1-51	B
41	1-52	A
42	1-45	B
43	1-41	B
44	1-42	A
45	1-53	A
46	1-54	A
47	1-55	A
48	1-58	A
49	1-37	A
50	1-38	A
51	1-56	B
52	1-57	A
53	1-59	A
54	1-1	A
55	1-2	A
56	1-3	A
57	1-4	A
58	1-5	A
59	1-6	A
60	1-198	A
61	1-199	A
62	1-200	A
63	1-201	A
64	1-202	A
65	1-203	A

ES 2 838 977 T3

Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀
66	1-204	A
67	1-205	A
68	1-206	A
69	1-207	A
70	1-208	A
71	1-209	A
72	1-210	A
73	1-211	A
74	1-212	A
75	1-213	A
76	1-214	A
77	1-215	A
78	1-216	A
79	1-217	A
80	1-218	B
81	1-219	A
82	1-220	A
83	1-221	B
84	1-222	A
85	1-223	B
86	1-224	B
87	1-225	A
88	1-226	A
89	1-227	A
90	1-228	A
91	1-229	B
92	1-230	A
93	1-231	A
94	1-232	B
95	1-169	A
96	1-60	B
97	1-235	B
98	1-236	C
99	1-233	B
100	1-234	C
101	1-244	B
102	1-68	A
103	1-105	A
104	1-106	A
105	1-237	B

Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀
106	1-240	A
107	1-241	A
108	1-242	A
109	1-238	A
110	1-239	A
111	1-134	A
112	1-135	C
113	1-243	B
114	1-161	C
115	1-245	A
116	1-246	A
117	1-247	A
118	1-248	A
119	1-249	A
120	1-250	A
121	1-251	A
122	1-252	A

A es <300nM; B es 300nM a 1000nM; C es >1000nM

Ejemplo B-2: Ensayo de actividad de amina oxidadas en sangre humana LOXL2

La actividad de la amino oxidasa de LOXL2 humana en el contexto de sangre entera humana se mide usando un ensayo Amplex Red. Puesto que es humano, el LOXL2 humano recombinante (adquirido de Sino Biologicals, Beijing, China) se agrega a la sangre humana recolectada en tubos Vacutainer de heparina. En resumen , se añaden 0,5-2 µg

- 5 de LOXL2 humano recombinante (reconstituido en agua) y 2 µl de compuesto de prueba en DMSO a 192 µl de sangre, se mezclan y se incuban a 37°C durante 2 h. Después de 2 horas de incubación, la sangre se centrifuga a 2000 x g durante 15 minutos a temperatura ambiente para aislar el plasma. Se extraen 50 µl de plasma y se mezclan con 25 µl de DAP 40 mM (diluido en agua) y 25 µl de Amplex Red Mix (23.5 µl de regulador de borato 50 mM, pH 8 + 0.5 µl de Amplex Red 10 mM + 1 µl 500U/ml de peroxidasa de rábano picante). Las muestras se mezclan y se colocan inmediatamente en el FlexStaion para realizar mediciones de fluorescencia. La fluorescencia se lee en modo cinético cada 2 minutos durante 1 hora a excitación = 544 y emisión = 590. La actividad de la amina oxidasa se calcula a partir de la pendiente de la porción lineal de la curva.

Ejemplo B-3: Modelo de bleomicina orofaríngea de ratón de fibrosis pulmonar

- 15 15 La fibrosis pulmonar se induce en ratones macho C₅₇Bl/6 administrando bleomicina (0,1-4 U/kg) mediante instilación orofaríngea. Los ratones se tratan previamente bien sea con vehículo o compuesto de prueba (1 día a 1 hora) por vía oral, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea antes de la instilación de bleomicina (dosificación profiláctica) o 7-14 días después de la instilación de bleomicina (dosificación terapéutica). La ruta y frecuencia de dosificación se basan en propiedades farmacocinéticas previamente determinadas para el inhibidor de LOXL2 en ratón. Después de la instilación de bleomicina, los animales se monitorizan diariamente para determinar la pérdida de peso y los signos clínicos durante 14-28 días antes del sacrificio. Los animales se sacrifican al final del estudio y se pesan y la sangre (para el aislamiento del plasma) y el lavado broncoalveolar se recolectan y congelan para análisis subsecuentes. Los pulmones se extraen, se pesan, luego bien sea se inflan y fijan mediante instilación de formalina al 10% y se preparan para el examen histológico o se homogeneizan en 1 ml de PBS para la determinación de colágeno usando un ensayo de hidroxiprolina. Para el examen histológico, los cortes de pulmón se tiñen con tricrómico de Masson o rojo Picro-Sirius para medir el colágeno entrecruzado como indicador de fibrosis y se determina una puntuación de Ashcroft de daño inflamatorio y fibrótico pulmonar. Además, se puede registrar la inmunohistoquímica de proteínas fibróticas tal como la actina del músculo liso α. Para el contenido de hidroxiprolina pulmonar, se extraen 0.5 ml del homogeneizado pulmonar y se añaden a 0.5 ml de HCl 12 N y las muestras se calientan a 120°C durante la noche. Despues de la hidrólisis ácida, se secan 25-100 µl del sobrenadante, se resuspende en 25 µl de agua y se determina el contenido de hidroxiprolina mediante la adición de 0.5 ml de solución de cloramina T (140 mg de cloramina T en 6.5 ml de ddH₂O + 1 ml de n-propanol + 2.5 ml de acetato de sodio 1 M) e incubación a temperatura ambiente durante 20 min. Despues

de la incubación, se añaden 0.5 ml de solución de Erlich (1.48 g de 4-(dimetilamino (benzaldehído) en 7 ml de n-propanol + 2.88 ml de ácido perclórico al 60% y 0.12 ml de ddH₂O) y se incuba a 65°C durante 15 min antes de la lectura de la absorbancia a 550 nm La concentración de hidroxiprolina en cada biopsia de piel se determina a partir de una curva estándar de hidroxiprolina (adquirida de Sigma).

- 5 Los compuestos 1-7, 1-15, 1-19, 1-20, 1-21 1-30 y 1-59 (dosificados profilácticamente a 60 mg/kg p.o.) fueron eficaces en este modelo. Los compuestos 1-19, 1-20 y 1-21 (dosificados terapéuticamente a 60 mg/kg p.o.) fueron eficaces en este modelo.

Ejemplo B-4: Modelo de bleomicina subcutánea de ratón de fibrosis de piel y pulmón

10 La fibrosis cutánea y pulmonar se induce en ratones C₅₇B1/6 hembras mediante la administración de bleomicina mediante inyección subcutánea en dos sitios (50 µg de bleo/sitio) en el lomo de los ratones. Los animales se anestesian con isoflurano y se inyecta bleomicina (100 µl, o control de PBS) en el mismo sitio diariamente durante 28 días para inducir fibrosis cutánea y pulmonar. Los ratones se pretratan bien sea con vehículo o compuesto de prueba (1 día a 1 hora) por vía oral, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea antes de la inyección de bleomicina (dosificación profiláctica) o 7-14 días después de la inyección de bleomicina (dosificación terapéutica). Los animales son sometidos a eutanasia al final del estudio y se pesan y la sangre (para el aislamiento del plasma) y el lavado broncoalveolar se recolectan y congelan para análisis subsecuentes. Los pulmones son bien sea extraídos, pesados y luego se homogeneizan en PBS para la determinación del contenido de colágeno utilizando un ensayo de hidroxiprolina o se inflan y fijan mediante instilación de formalina al 10% y se preparan para el examen histológico mediante tinción con tricrómico o tinción con rojo Picrosirius. Se toman biopsias de piel de cada sitio de inyección utilizando una biopsia dérmica con punción de 6 mm (Acuderm). Una biopsia por punción se intercala en un casete con una esponja, se coloca en formalina y se prepara para el examen histológico mediante tinción con H&E, tinción con tricrómico y/o tinción con rojo Picrosirius. La otra biopsia con punción se coloca en 0.5 ml de PBS y se pica con unas tijeras finas. Luego se añaden 500 µl de HCl 12 N y las muestras se calientan a 120°C durante la noche. Después de la hidrólisis ácida, se secan 25-100 µl del sobrenadante, se resuspende en 25 µl de agua y se determina el contenido de hidroxiprolina mediante la adición de 0.5 ml de solución de cloramina T (140 mg de cloramina T en 6.5 ml de ddH₂O + 1 ml de n-propanol + 2.5 ml de acetato de sodio 1 M) e incubación a temperatura ambiente durante 20 min. Después de la incubación, se añaden 0.5 ml de solución de Erlich (1.48 g de 4-(dimetilamino (benzaldehído) en 7 ml de n-propanol + 2.88 ml de ácido perclórico al 60% y 0.12 ml de ddH₂O) y se incuba a 65°C durante 15 min antes de la lectura de la absorbancia a 550 nm. La concentración de hidroxiprolina en cada biopsia de piel se determina a partir de una curva estándar de hidroxiprolina (adquirida de Sigma).

Ejemplo B-5: Modelo CCl₄ de rata/ratón de fibrosis hepática

35 La fibrosis hepática se induce en ratones (Balb/co C₅₇B1/6) mediante la administración intraperitoneal de CCl₄ (0,5-2 ml/kg de peso corporal) diluido en aceite de maíz dos veces por semana durante 4-8 semanas o por administración oral dos o tres veces por semana utilizando un protocolo de dosis creciente (Popov et al. 2011 Gastroenterology; 140 (5): 1642-1652.). La fibrosis hepática se induce en ratas bien sea por administración intraperitoneal (1-2.5 ml/kg) o por administración oral en aceite (mineral, oliva o maíz) dos veces por semana durante 6-12 semanas. Los inhibidores de LOXL2 se administran por vía oral, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea 1 día a 1 hora antes de la dosificación inicial de CCl₄ (dosificación profiláctica) o 1-4 semanas después de la dosificación inicial de CCl₄ (dosificación terapéutica). Al final del estudio, los ratones se sacrifican abriendo la cavidad torácica con isoflurano, se extrae sangre mediante punción cardíaca en tubos Vacutainer con EDTA y se extrae el hígado. Parte del hígado se fija en formalina regulada neutra al 10% para el subsecuente análisis histopatológico de inflamación y fibrosis mediante tinción con H&E y tinción con rojo Picrosirius. El tejido restante se congela rápidamente a -80°C para el subsecuente análisis de hidroxiprolina del contenido total de colágeno.

Ejemplo B-6: Modelo con eliminación de Mdr2 de ratón de fibrosis biliar

45 La enfermedad hepática se desarrolla en el modelo de ratón BALB/c.Mdr2/- con fibrosis puente/cirrosis temprana entre las 8 y 12 semanas de edad (Ikenaga et al. 2015 Am J Pathology, 185: 325-334). Los inhibidores de LOXL2 se administran por vía oral, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea en ratones BALB/c.Mdr2/- una vez al día durante 6 semanas comenzando en la semana 6 después del nacimiento. Al final del estudio, los ratones se anestesian con isoflurano (1.5% v/v) mediante un vaporizador preciso. Después de la laparotomía, la presión portal se mide directamente insertando un catéter de presión de alta fidelidad en la vena porta y midiendo las señales de presión durante 5 minutos. El suero se recolecta para el análisis de bioquímica hepática (ALT, AST, ALP y bilirrubina) y renal (creatinina). Parte del hígado se fija en formalina regulada neutra al 10% para el análisis histopatológico de inflamación, necrosis y fibrosis mediante tinción con H&E y tinción con rojo Picrosirius. El contenido de colágeno se determina a partir de una porción del tejido hepático mediante análisis de hidroxiprolina.

55 Ejemplo B-7: Modelo de ratón de Alport de fibrosis renal

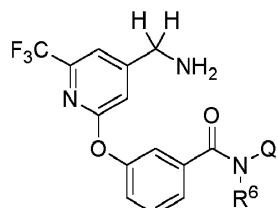
Los ratones con mutaciones en uno de los genes del colágeno de la membrana basal glomerular, el colágeno IV-a3/a4/a5, tienen defectos en la función glomerular con desarrollo de fibrosis renal. Estos ratones desarrollan disfunción renal y mueren prematuramente de insuficiencia renal con un momento específico que depende del fondo de cepa

sobre el que está presente la mutación. Los inhibidores de LOXL2 se administran por vía oral a ratones deficientes en Col4A3 sobre un fondo de SV129 bien sea de forma profiláctica (aproximadamente 2-3 semanas de edad) o terapéuticamente (aproximadamente 4-6 semanas de edad). Los ratones se sacrifican bien sea en un tiempo predefinido (7-9 semanas de edad) o se dosifican continuamente hasta que pierden > 15% de su peso corporal que precede a la muerte en 1-3 días. Si se termina específicamente, los ratones se perfunden transcardialmente con PBS, y un riñón se pinza en la arteria renal y el otro se perfunde con Dynabeads para el aislamiento magnético de los glomérulos. El otro riñón se divide por la mitad y se fija una pequeña muestra de corteza renal para análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y se utiliza una segunda muestra de corteza renal para el aislamiento de ARN. La otra mitad del riñón bisecado se embebe en OCT para el análisis inmunohistoquímico. El ARN de los glomérulos y la corteza renal se analiza mediante RT-PCR en tiempo real en busca de genes de interés, incluidos MMP-10, MMP-12, IL6, MCP-1, TGF-b1, CTGF, MMP-2 y MMP-9. El análisis inmunohistoquímico incluirá tinción para colágeno 1, CD45, fibronectina, actina de músculo liso, WT-1 e integrina alfa 8/laminina α 5. La tinción de colágeno 1 se analiza a ciegas para la puntuación de fibrosis y la tinción de fibronectina se analiza a ciegas para la puntuación de glomeruloesclerosis. Para todos los estudios, la albuminuria se evalúa semanalmente y el BUN en el momento de la recolección de tejido.

El compuesto 1-21 (dosificado profilácticamente a 30 mg/kg p.o.) fue eficaz en este modelo.

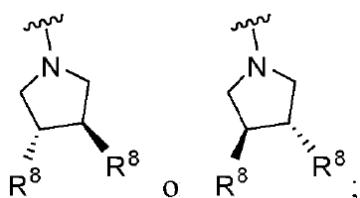
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 Q y R⁶ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo B, en el que el anillo B es un heterociclo que contiene N monocíclico sustituido o no sustituido que tiene una de las siguientes estructuras:

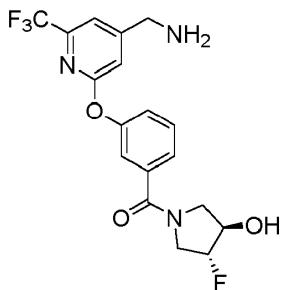


en la que cada R⁸ es independientemente D, F, Cl, CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, o -CH₂CF₃.

- 10 2. El compuesto seleccionado de:

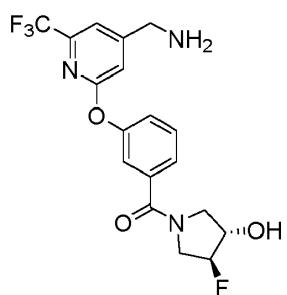
(S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
(R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona racémica;
(S,S)-*trans*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
15 (R,R)-*trans*-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
(R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;
trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
racémica;
(R)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona;
20 (S)-(3-((4-(Aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 4. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto que es trans-(3-((4-(aminometil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)(3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento o para uso en un método de tratamiento de fibrosis en un mamífero.