

PIPERIDINIL-3-(ARILOXI)PROPANAMIDAS Y PROPANOATOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a derivados de piperidinil-3-(ariloxi)propanamida y propanoato que son moduladores del receptor de somatostatina 4 (SSTR4), a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con SSTR4, inclusive la enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El receptor de somatostatina 4(SSTR4) es un receptor acoplado a la proteína G para el péptido somatostatina. SSTR4 está acoplado con Gi, proteína G de inhibición, que inhibe la producción de AMP cíclico. SSTR4 se expresa abundantemente en el sistema nervioso central (SNC) y en menor medida en el ganglio de la raíz dorsal y los intestinos. Véase M.A. Meyer, "Highly Expressed Genes within Hippocampal Sector CA1: Implications for the Physiology of Memory," *Neurology International* 6(2):5388 (2014). SSTR4 está muy conservado en diferentes especies. Por ejemplo, las secuencias de proteína SSTR4 de humano, ratón y rata comparten más de 87 % de identidad a nivel del aminoácido. Estos factores, expresión predominante en el cerebro y alto grado de homología de secuencia entre diferentes especies, sugieren que SSTR4 cumple una función importante en la fisiología.

[0003] Los experimentos que usan tecnología bacTRAP indican que SSTR4 tiene su expresión más fuerte en las neuronas piramidales en la corteza y en la región CA1 del hipocampo. Esta expresión del SNC es conservada en seres humanos, no humanos, primates y ratones. El hipocampo es importante para el aprendizaje y la memoria. Véase L.R. Squire y A.J. Dedie, "Conscious and Unconscious Memory Systems," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7:a021667 (2015). De hecho, la región de CA1 del hipocampo es la última estación en el circuito trisináptico que rige el aprendizaje. Este circuito comienza en la corteza entorrinal, que también contiene SSTR4, se extiende hacia el giro dentado, luego hacia CA3 y, en última instancia, alcanza la región CA1 del hipocampo. CA1 se proyecta hacia el hipocampo a través del subículo. Este circuito codifica todo tipo de información del mundo exterior para generar recuerdos y para aprender conocimientos nuevos.

[0004] La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por una degeneración de las neuronas dentro de este circuito, principalmente en la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo. Véase A. Serrano-Pozo *et ál.*, "Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1:a006189 (2011). Además, sst4 del hipocampo parece controlar selectivamente el uso de estrategias cognitivas al cambiar desde múltiples asociaciones basadas en el hipocampo a respuestas simples de comportamiento basadas en el cuerpo estriado. Véase

F. Gastambide *et ál.*, “Hippocampal SSTR4 Somatostatin Receptors Control the Selection of Memory Strategies,” *Psychopharmacology (Berl)* 202(1-3):153-63 (2009). Este hallazgo proporciona un fundamento sólido para usar agonistas de SSTR4 como enfoque farmacológico para mejorar el aprendizaje basado en el cuerpo estriado. *Id.*

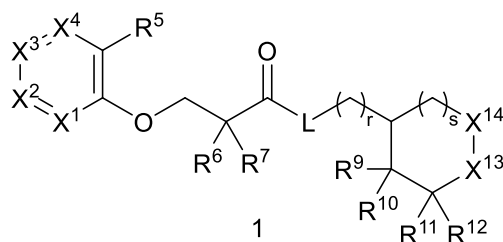
[0005] Además, los estudios recientes también apuntan a la hiperactividad del hipocampo como el principal impulsor del avance de la enfermedad así como el deterioro de las capacidades cognitivas en los pacientes con Alzheimer. Véase M.A. Busche *et ál.*, “Decreased Amyloid- β and Increased Neuronal Hyperactivity by Immunotherapy in Alzheimer’s Models,” *Nature Neuroscience* 18(12):1725-27 (2015); véase también K. Yamamoto *et ál.*, “Chronic Optogenetic Activation Augments A β Pathology in a Mouse Model of Alzheimer Disease,” *Cell Reports* 11(6):859-65 (2015). Se ha demostrado que la activación del receptor SSTR4 cumple una función en el control de la actividad neuronal. Véase C. Qiu *et ál.*, “Somatostatin Receptor Subtype 4 Couples to the M-Current to Regulate Seizures,” *Journal of Neuroscience* 28(14):3567-76 (2008). Por lo tanto, los agonistas del receptor probablemente representarán buenas herramientas farmacológicas para inhibir y controlar la actividad neuronal en la corteza y el hipocampo.

[0006] Se espera que los agonistas de SSTR4 sean útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del SNC como epilepsia y depresión.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0007] La presente invención proporciona derivados de piperidinil-3-(ariloxi)propanamida y propanoato y sales farmacéuticamente aceptables de estos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen derivados de piperidinil-3-(ariloxi)propanamida y propanoato y prevé su uso para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con SSTR4, inclusive la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del SNC.

[0008] Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos donde:

X¹ se selecciona de N y CR¹;

X² se selecciona de N y CR²;

X³ se selecciona de N y CR³ y

X⁴ se selecciona de N y CR⁴, con la condición de que no más de dos X¹, X², X³ y X⁴ sean N;

X^{13} es NR^{13} y X^{14} es $CR^{15}R^{16}$ o X^{13} es CH_2 y X^{14} es NR^{14} ;

L se selecciona de NR^8 y O;

r se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 0 y 1;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

R^4 se selecciona de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

R^5 se selecciona de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;

cada R^6 y R^7 se selecciona independientemente de halo y alquilo C_{1-3} , o R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo;

R^8 se selecciona de H y alquilo C_{1-4} ;

cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano;
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y
- (c) fenilo y heteroarilo C_{1-5} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , donde el sustituyente de heteroarilo C_{1-5} es un anillo monocíclico con 5 a 6 miembros del anillo donde 1 a 4 miembros del anillo son heteroátomos, cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de N, O y S, con la condición de que no más de uno de los miembros del anillo sea O o S y donde cada uno de los sustituyentes opcionales de alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} de fenilo y heteroarilo C_{1-5} está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan C₃₋₄-1,1-diilo;

cada R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
- (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan C₃₋₄-1,1-diilo;

cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, y
- (b) alquilo C₁₋₄, que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de ciano, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y

cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
- (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan C₃₋₄-1,1-diilo;

[0009] Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que se selecciona del grupo de compuestos descritos en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0010] Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en el párrafo anterior y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0011] Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cualquiera de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores, para usarse como medicamento.

[0012] Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con SSTR4.

[0013] Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con SSTR4.

[0014] Un aspecto adicional de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con SSTR4, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores.

[0015] Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, dolor y trastorno de hiperactividad.

[0016] Un aspecto adicional de la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o cualquiera de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables definidas en los párrafos anteriores y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] A menos que se indique otra cosa, la presente divulgación usa las definiciones que se brindan a continuación.

[0018] «Sustituido», cuando se usa respecto de un sustituyente o resto químico (p. ej., un grupo alquilo C_{1-6}), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o resto se reemplazaron con uno o más átomos o grupos que no son de hidrógeno, con la condición de que se cumpla con los requisitos de valencia y que un compuesto químicamente estable resulte de la sustitución.

[0019] «Alrededor de» o «aproximadamente», cuando se usa en junto con una variable numérica medible, hace referencia al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado o dentro de ± 10 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

[0020] «Alquilo» se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada, que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono (p. ej., alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo con 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, etc.). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, *n*-hexilo y similares.

[0021] «Alcandiilo» se refiere a grupos alquilo divalentes, donde alquilo es como se define anteriormente, y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono (p. ej.,

alcandiilo C_{1-4} se refiere a un grupo alcandiilo con 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alcandiilo C_{1-6} se refiere a un grupo alcandiilo con 1 a 6 átomos de carbono, etc.). Ejemplos de grupos alcandiilo incluyen metileno, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, propano-1,1-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, butano-1,1-diilo, isobutano-1,3-diilo, isobutano-1,1-diilo, isobutano-1,2-diilo y similares.

[0022] «Alquenilo» se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta y ramificada con uno o más enlaces dobles carbono carbono y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo y similares.

[0023] «Alquinilo» se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada con uno o más enlaces triples carbono carbono y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono. Ejemplo de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo y similares.

[0024] «Halo» y «halógeno» pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0025] «Haloalquilo», «haloalquenilo» y «haloalquinilo» se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno, donde alquilo, alquenilo y alquinilo se definen anteriormente y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1-cloro-1-metiletilo y similares.

[0026] «Cicloalquilo» se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos saturados, que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono que comprenden el anillo o los anillos (p. ej., cicloalquilo C_{3-8} se refiere a un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo). Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos que no comparten átomos de carbono), anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos fusionados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono en común) y anillos puenteados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo a menos que tal unión viole los requisitos de valencia y, en los casos en que así se indique, opcionalmente puede incluir uno o más sustituyentes diferentes de hidrógeno a menos que tal sustitución viole los requisitos de valencia.

[0027] Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos fusionados incluyen biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo y

biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4.0]decanilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo puenteados incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos aislados incluyen los que provienen de bi(ciclobutano), ciclobutanociclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

[0028] «Cicloalcanodiilo» se refiere a grupos cicloalquilo divalentes, donde cicloalquilo es como se define anteriormente, y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono (p. ej., cicloalcanodiilo C_{3-4} se refiere a un grupo cicloalcanodiilo con 3 a 4 (es decir, 3 o 4) átomos de carbono, cicloalcanodiilo C_{3-6} se refiere a un grupo cicloalcanodiilo con 3 a 6 átomos de carbono, etc.). Ejemplo de grupos cicloalcanodiilo incluyen ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclobutan-1,2-diilo y similares.

[0029] «Cicloalquilideno» se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos divalentes, donde cicloalquilo se define anteriormente, que están unidos mediante un único átomo de carbono del grupo y que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono que comprenden el anillo (p. ej., cicloalquilideno C_{3-6} se refiere a un grupo cicloalquilideno con 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo). Ejemplos incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.

[0030] «Cicloalquenilo» se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos parcialmente insaturados, que generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono que comprenden el o los anillos. Al igual que con los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalquenilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, fusionados o puenteados. De manera similar, el grupo cicloalquenilo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo y, en los casos en que así se indique, opcionalmente puede incluir uno o más sustituyentes diferentes de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo descritos anteriormente, como ciclobutenilo (es decir, ciclobuten-1-ilo y ciclobuten-3-ilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

[0031] «Arilo» se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos completamente insaturados e hidrocarburos policíclicos con al menos un anillo aromático, ambos grupos arilo monocíclicos y policíclicos generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono que comprende

sus miembros de anillo (p. ej., arilo C₆₋₁₄ se refiere a un grupo arilo con 6 a 14 átomos de carbono como miembros del anillo). El grupo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo y, en los casos en que así se indique, opcionalmente puede incluir uno o más sustituyentes diferentes de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, ciclobutabencenilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo, grupos que provienen de catión cicloheptatrieno y similares.

[0032] «Arileno» se refiere a grupos arilo divalentes, donde arilo se define anteriormente. Ejemplos de grupos arileno incluyen fenileno (es decir, benceno-1,2-diilo).

[0033] «Heterociclo» y «heterociclilo» pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos y bicíclicos saturados o parcialmente insaturados con átomos del anillo compuestos de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tanto los grupos monocíclicos como los bicíclicos generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heterociclilo C₂₋₆ se refiere a un grupo heterociclilo con 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Al igual que con los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos heterociclilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, anillos fusionados y anillos puenteados. El grupo heterociclilo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo y, en los casos en que se indique, opcionalmente puede incluir uno o más sustituyentes diferentes de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia o resulte en un compuesto químicamente inestable. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo (p. ej., aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tietanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2*H*-piranilo, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,6-dihidropirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo y 1,2-dihidropirazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazinilo.

[0034] «Heterociclo-diilo» se refiere a grupos heterociclilo unidos mediante dos átomos del anillo del grupo, donde el heterociclilo se define anteriormente. Generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heterociclo-diilo C₂₋₆ se refiere a un grupo heterociclo-diilo con 2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Ejemplos de grupos heterociclo-diilo incluyen los análogos multivalentes de los grupos heterociclo descritos anteriormente, como morfolina-3,4-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, 1-pirrolidinil-2-ilideno, 1-piridinil-2-ilideno, 1-(4*H*)-pirazolil-5-ilideno, 1-(3*H*)-imidazolil-2-ilideno, 3-oxazolil-2-ilideno, 1-piperidinil-2-ilideno, 1-piperazinil-6-ilideno y similares.

[0035] «Heteroaromático» y «heteroarilo» pueden usarse de manera intercambiable y se refieren a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos con al menos un anillo aromático, donde cada uno de los grupos tiene átomos del anillo compuestos de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tanto los grupos monocíclicos como los policíclicos generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono como miembros del anillo (p. ej., heteroarilo C₁₋₉ se refiere a un grupo heteroarilo con 1 a 9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo) y puede incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los heterociclos monocíclicos enumerados anteriormente se fusiona a un anillo de benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo (o átomos del anillo para anillos fusionados) y, en los casos en que se indique, opcionalmente puede incluir uno o más sustituyentes diferentes de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia o resulte en un compuesto químicamente inestable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos como pirrolilo (p. ej., pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo), furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

[0036] Ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen grupos bicíclicos como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzo[c]tienilo, 1*H*-indolilo, 3*H*-indolilo, isoindolilo, 1*H*-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzimidazolilo, 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo, benzotriazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 7*H*-purinilo, indolizinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[4,3-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*b*]pirazinilo, pirido[3,4-*b*]pirazinilo, pirimido[5,4-*d*]pirimidinilo, pirazino[2,3-*b*]pirazinilo, pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*b*]pirazinilo, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo, benzo[*d*]tiazolilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, tetrazolo[1,5-*a*]piridinilo, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purinilo, 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo y 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinilo

[0037] «Heteroarileno» se refiere a grupos heteroarilo unidos mediante dos átomos del anillo del grupo, donde el heteroarilo se define anteriormente. Generalmente tienen una cantidad especificada de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heteroarileno C₃₋₅ se refiere a un grupo heteroarileno con 3 a 5 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Ejemplos de grupos heteroarileno incluyen los análogos multivalentes de los grupos heteroarilo descritos anteriormente, como piridina-2,3-diilo, piridina-3,4-diilo, pirazol-4,5-diilo, pirazol-3,4-diilo y similares.

[0038] «Oxo» se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O).

[0039] «Grupo saliente» se refiere a cualquier grupo que deja una molécula durante un proceso de fragmentación, inclusive reacciones de sustitución, reacciones de eliminación y reacciones de adición y eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleófugos, en los que el grupo sale con un par de electrones que anteriormente servían como el enlace entre el grupo saliente y la molécula o pueden ser electrófugos, en los que el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleóforo de salir depende de la resistencia de su base, donde las bases más resistentes son los peores grupos salientes. Los grupos salientes nucleófugos comunes incluyen nitrógeno (p. ej., de sales de diazonio); sulfonatos, inclusive alquilsulfonatos (p. ej., mesilato), fluoroalquilsulfonatos (p. ej., triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato) y arilsulfonatos (p. ej., tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones de haluro, aniones de carboxilato, iones de fenolato y alcóxidos. Algunas bases más resistentes, como NH₂⁻ y OH⁻ pueden convertirse en mejores grupos salientes por tratamiento con ácido. Los grupos salientes electrófugos comunes incluyen los protones, CO₂ y metales.

[0040] «Enantiómero opuesto» se refiere a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que se puede obtener al invertir todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S*, el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta *R*. Asimismo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S,S*, el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta *R,R*, y así sucesivamente.

[0041] «Estereoisómero» y «estereoisómeros» de un compuesto con una configuración estereoquímica dada se refieren al enantiómero opuesto del compuesto y a cualquier diastereoisómero, inclusive isómeros geométricos (*Z/E*) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene una configuración estereoquímica *S,R,Z*, sus estereoisómeros incluirían su enantiómero opuesto con configuración *R,S,Z* y sus diastereómeros con configuración *S,S,Z*, configuración *R,R,Z*, configuración *S,R,E*, configuración *R,S,E*, configuración *S,S,E* y configuración *R,R,E*. Si la configuración estereoquímica de un compuesto no se especifica,

entonces «estereoisómero» se refiere a cualquiera de las configuraciones estereoquímicas posibles del compuesto.

[0042] «Estereoisómero sustancialmente puro» y variantes de este se refieren a una muestra que contiene un compuesto con una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos alrededor de 95 % de la muestra.

[0043] «Estereoisómero puro» y variantes de este se refieren a una muestra que contiene un compuesto con una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos alrededor de 99,5 % de la muestra.

[0044] «Sujeto» se refiere a un mamífero, que incluye un ser humano.

[0045] Sustancias «farmacéuticamente aceptables» se refieren a aquellas sustancias que son adecuadas para la administración a seres humanos.

[0046] «Tratar» se refiere a invertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección a la que aplica tal término o a invertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección.

[0047] «Tratamiento» se refiere al acto de «tratar» según la definición que antecede inmediatamente.

[0048] «Fármaco», «sustancia farmacológica», «ingrediente farmacéutico activo» y similares se refieren a un compuesto (p. ej., compuestos de Fármaco 1, inclusive compuestos subgenéricos y compuestos mencionados específicamente en la memoria descriptiva) que pueden usarse para tratar a un sujeto que necesita tratamiento.

[0049] «Cantidad eficaz» de un fármaco, «cantidad terapéuticamente eficaz» de un fármaco, y similares, se refieren a la cantidad del fármaco que puede usarse para tratar a un sujeto y puede depender del peso y la edad del sujeto y la vía de administración, entre otras cosas.

[0050] «Excipiente» se refiere a cualquier diluyente o vehículo de un fármaco.

[0051] «Composición farmacéutica» se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

[0052] «Producto farmacéutico», «forma de dosificación farmacéutica», «forma de dosificación», «forma de dosificación final» y similares, se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un sujeto que necesita tratamiento y generalmente puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, sobrecitos que contienen polvo o gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas y similares.

[0053] «Afección asociada con SSTR4» y frases similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el que la activación de SSTR4 puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

[0054] Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en la memoria descriptiva: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (ingrediente farmacéutico activo); aq

(acuoso); BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); Cbz (carbobenciloxi); dba (dibencilidenoacetona); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,1-dicloroetano); DCM (diclorometano); DIAD (diisopropil azodicarboxilato); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina, base de Hünig); DMA (*N,N*-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotretol); EC₅₀ (concentración eficaz a una respuesta media máxima); EDA (dodecil alcohol etoxilado, Brj®35); EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalentes); Et (etilo); Et₃N (triethylamina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato(V)); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico); AcOH (ácido acético); HOBt (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol); IC₅₀ (concentración al 50 % de inhibición); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido *m*-cloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *tert*-butil éter); mp (punto de fusión); NaO*t*-Bu (butóxido terciario de sodio); NMM (*N*-metilmorfolina); NMP (*N*-metilpirrolidona); OTf (triflato); PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pEC₅₀ (-log₁₀(EC₅₀), donde EC₅₀ se da en unidades molares (M)); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), donde IC₅₀ se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); *c*-Pr (ciclopropilo), *i*-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); RT (temperatura ambiente, aproximadamente 20 °C a 25 °C); T3P (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido); TCEP (*tris*(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido 2,2,2-trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMS (trimetilsililo) y amortiguador Tris (amortiguador 2-amino-2-hidroximetil-propana-1,3-diol).

[0055] Como se describe a continuación, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La divulgación también se refiere a materiales y métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, composiciones farmacéuticas que los contienen y el uso de los compuestos de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente en combinación con otros agentes farmacológicamente activos) para tratar enfermedades, trastornos o afecciones del SNC, inclusive enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con SSTR4.

[0056] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (1):

X¹ se selecciona de N y CR¹;

X² se selecciona de N y CR²;

X³ se selecciona de N y CR³ y

X⁴ se selecciona de N y CR⁴, con la condición de que no más de dos X¹, X², X³ y X⁴ sean N;

X¹³ es NR¹³ y X¹⁴ es CR¹⁵R¹⁶ o X¹³ es CH₂ y X¹⁴ es NR¹⁴;

L se selecciona de NR⁸ y O;

r se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 0 y 1;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de

(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y

(b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

R⁴ se selecciona de

(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y

(b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

R⁵ se selecciona de

(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y

(b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;

cada R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de halo y alquilo C₁₋₃, o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalcan C₃₋₄-1,1-diilo;

R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄;

cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente de

(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano;

(b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y

(c) fenilo y heteroarilo C₁₋₅, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, donde el sustituyente de heteroarilo C₁₋₅ es un anillo monocíclico con 5 a 6 miembros del anillo donde 1 a 4 miembros del anillo son heteroátomos, cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de N, O y S, con la condición de que no más de uno de los miembros del anillo sea O o S y donde cada uno de los sustituyentes opcionales alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ de fenilo y heteroarilo C₁₋₅ está sustituido independientemente

con 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o

R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxí y ciano; y
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

o

R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo;

cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, y
- (b) alquilo C_{1-4} , que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de ciano, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y

cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente de

- (a) hidrógeno, halo, hidroxí y ciano; y
- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

o

R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo;

[0057] Además de la modalidad (1), en el párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (2) X^1 es CR^1 , X^2 es CR^2 , X^3 es CR^3 y X^4 es CR^4 .

[0058] Además de la modalidad (2) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (3) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxí y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (4) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

- (5) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (6) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (7) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (8) cada R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (9) cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo, y cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (10) cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno; o
 - (11) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0059]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (12) X^1 es N, X^2 es CR^2 , X^3 es CR^3 y X^4 es CR^4 .
- [0060]** Además de la modalidad (12) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (13) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (14) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (15) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (16) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y

- (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (17) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (18) cada R^2 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (19) R^2 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (20) cada uno de R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno; o
- (21) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0061]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que
(22) X^1 es CR^1 , X^2 es N, X^3 es CR^3 y X^4 es CR^4 .
- [0062]** Además de la modalidad (22) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (23) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (24) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (25) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (26) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (27) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (28) cada R^1 , R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;

- (29) R^1 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro,
bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (30) cada R^1 , R^3 y R^4 es hidrógeno; o
- (31) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un
ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0063]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que
(32) X^1 es CR^1 , X^2 es CR^2 , X^3 es N y X^4 es CR^4 .
- [0064]** Además de la modalidad (32) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1
incluyen aquellos en los que:
- (33) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3
sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (34) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3
sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (35) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes
opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (36) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
(a) hidrógeno, halo y ciano; y
(b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales
que se seleccionan independientemente de halo;
- (37) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano,
metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (38) cada R^1 , R^2 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro,
bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (39) cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente de: hidrógeno y metilo, y
 R^4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y
ciclopropilo;
- (40) cada R^1 , R^2 y R^4 es hidrógeno; o
- (41) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un
ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;

[0065] Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (42) X^1 es CR^1 , X^2 es CR^2 , X^3 es CR^3 y X^4 es N.

[0066] Además de la modalidad (42) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (43) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (44) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (45) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (46) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (47) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (48) cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (49) cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente de: hidrógeno y metilo, y R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo; o
- (50) cada R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno.

[0067] Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (51) X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 y X^4 es CR^4 .

[0068] Además de la modalidad (51) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (52) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

- (53) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (54) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (55) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (56) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (57) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (58) cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (59) R^3 y R^4 es hidrógeno; o
 - (60) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0069]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (61) X^1 es N, X^2 es CR^2 , X^3 es N y X^4 es CR^4 .
- [0070]** Además de la modalidad (61) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (62) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (63) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (64) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y

- (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (65) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (66) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (67) cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (68) R^2 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
 R^4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (69) cada uno de R^2 y R^4 es hidrógeno; o
- (70) R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0071]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (71) X^1 es N, X^2 es CR^2 , X^3 es CR^3 y X^4 es N.
- [0072]** Además de la modalidad (71) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 - (72) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxi y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (73) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (74) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (75) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

- (76) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (77) cada R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (78) R^2 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
 R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo; o
- (79) cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno.
- [0073]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (80) X^1 es CR^1 , X^2 es N, X^3 es N y X^4 es CR^4 .
- [0074]** Además de la modalidad (80) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (81) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de
 (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (82) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de
 (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (83) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de
 (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo.
- (84) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de
 (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (85) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (86) cada R^1 y R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (87) R^1 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
 R^4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
- (88) cada uno de R^1 y R^4 es hidrógeno; o

- (89) R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopent-1-en-1,2-diilo o un furan-2,3-diilo;
- [0075]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que
- (90) X^1 es CR^1 , X^2 es N, X^3 es CR^3 y X^4 es N.
- [0076]** Además de la modalidad (90) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (91) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (92) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (93) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (94) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (95) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (96) cada R^1 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (97) R^1 se selecciona de hidrógeno y metilo; y
 R^3 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo; o
 - (98) cada uno de R^1 y R^3 es hidrógeno.
- [0077]** Además de la modalidad (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que
- (99) X^1 es CR^1 , X^2 es CR^2 , X^3 es N y X^4 es N.
- [0078]** Además de la modalidad (99) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (100) cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y

- (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (101) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (102) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (103) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo y ciano; y
 - (b) metilo y ciclopropilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (104) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (105) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo y ciclopropilo;
 - (106) cada R¹ y R² se selecciona independientemente de: hidrógeno y metilo, o
 - (107) cada uno de R¹ y R² es hidrógeno.
- [0079]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (107) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (108) R⁵ se selecciona de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; o
 - (109) R⁵ se selecciona de
 - (a) halo y ciano; y
 - (b) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₄, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (110) R⁵ se selecciona de
 - (a) fluoro, cloro, bromo y ciano y

- (b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (111) R⁵ se selecciona de
 - (a) fluoro, cloro, bromo y ciano y
 - (b) metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi y etoxi, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de fluoro;
- (112) R⁵ se selecciona de , cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;
- (113) R⁵ se selecciona de cloro, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo y trifluorometoxi; o
- (114) R⁵ se selecciona de metilo, ciclopropilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- [0080]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (114) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 - (115) cada R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de fluoro y metilo o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropan-1,1-diilo o un ciclobutan-1,1-diilo;
 - (116) R⁶ y R⁷ son ambos fluoro o ambos metilo o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropan-1,1-diilo o un ciclobutan-1,1-diilo;
 - (117) R⁶ y R⁷ son ambos metilo; o
 - (118) R⁶ y R⁷ son ambos fluoro.
- [0081]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (118) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (119) L es NR⁸.
- [0082]** Además de la modalidad (119) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 - (120) R⁸ se selecciona de hidrógeno y metilo; o
 - (121) R⁸ es hidrógeno.
- [0083]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (118) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (122) L es O.
- [0084]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (122) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 - (123) cada R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano;

- (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- y
- (c) fenilo y heteroarilo C_{1-5} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , donde el sustituyente de heteroarilo C_{1-5} es un anillo monocíclico con 5 a 6 miembros del anillo donde 1 a 4 miembros del anillo son heteroátomos, cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente de N, O y S, con la condición de que no más de uno de los miembros del anillo sea O o S y donde cada uno de los sustituyentes opcionales alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} de fenilo y heteroarilo C_{1-5} está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (124) cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de
- (a) hidrógeno y halo;
- (b) alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y
- (c) fenilo y heteroarilo C_{1-5} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo y alquilo C_{1-4} , donde el sustituyente heteroarilo C_{1-5} es un anillo monocíclico con 5 a 6 miembros del anillo donde 1 o 2 miembros del anillo son heteroátomos, cada uno de los heteroátomos es N, y donde cada uno de los sustituyentes opcionales alquilo C_{1-4} de fenilo y heteroarilo C_{1-5} está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (125) cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de
- (a) hidrógeno y halo;
- (b) alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y
- (c) fenilo, piridinilo y pirazolilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo y alquilo C_{1-4} que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (126) cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de
- (a) hidrógeno y halo;

- (b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi y etoxi, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo; y
 - (c) fenilo, piridinilo y pirazolilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo y metilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
- (127) cada R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de
- (a) hidrógeno, fluoro y cloro;
 - (b) metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi y etoxi; y
 - (c) fenilo, piridinilo y pirazolilo, cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y metilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de fluoro;
- (128) R^9 y R^{10} se seleccionan de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;
- (129) R^9 y R^{10} son iguales y se seleccionan de hidrógeno, fluoro y metilo;
- (130) R^9 y R^{10} es hidrógeno;
- (131) R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo; o
- (132) R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropan-1,1-diilo.
- [0085]** Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (132) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
- (133) cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de
 - (a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y
 - (b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;
 - (134) cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} que está sustituido opcionalmente con 0 o 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo,
 - (135) cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
 - (136) cada R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo y etilo,
 - (137) R^{11} y R^{12} son iguales y se seleccionan de hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;
 - (138) R^{11} y R^{12} son iguales y se seleccionan de hidrógeno y metilo;
 - (139) R^{11} y R^{12} es hidrógeno;

(140) R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo; o

(141) R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropan-1,1-diilo.

[0086] Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (141) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (142) X^{13} es NR^{13} y X^{14} es $CR^{15}R^{16}$.

[0087] Además de la modalidad (142) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(143) R^{13} se selecciona de

(a) hidrógeno, y

(b) alquilo C_{1-4} , que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de ciano, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

(144) R^{13} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} , que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de ciano, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 1 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

(145) R^{13} se selecciona de hidrógeno, metilo, cianometilo y benzoilmetilo que está sustituido por 0 a 1 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

(146) R^{13} se selecciona de hidrógeno, metilo, cianometilo y clorobenzoilmetilo;

(147) R^{13} se selecciona de hidrógeno y metilo; o

(148) R^{13} es metilo.

[0088] Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (142) a (148) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(149) cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente de

(a) hidrógeno, halo, hidroxilo y ciano; y

(b) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-4} , cada uno sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

(150) cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} que está sustituido opcionalmente con 0 o 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo,

(151) cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo y etilo,

(152) R^{15} y R^{16} es hidrógeno;

(153) R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalcan $C_{3-4-1,1}$ -diilo; o

(154) R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutano-1,1-diilo.

[0089] Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (141) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que (155) X^{13} es CH_2 y X^{14} es NR^{14} .

[0090] Además de la modalidad (155) en el párrafo que antecede, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(156) R^{14} se selecciona de

(a) hidrógeno, y

(b) alquilo C_{1-4} , que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de ciano, oxo y fenilo que está sustituido por 0 a 3 sustituyentes opcionales que se seleccionan independientemente de halo;

(157) R^{14} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o

(158) R^{14} es alquilo C_{1-4} .

[0091] Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (158) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(159) r es 0; o

(160) r es 1.

[0092] Además de, o como alternativa a, una de las modalidades (1) a (160) en los párrafos que anteceden, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(161) s es 0; o

(162) s es 1.

[0093] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen las modalidades (1) a (162) descritas en los párrafos anteriores y todos los compuestos mencionados específicamente en los ejemplos y pueden existir como sales, complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos. Asimismo, los compuestos de Fórmula 1 que son sales pueden existir como complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos.

[0094] Los compuestos de Fórmula 1 pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos (inclusive diácidos) y sales de base. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales que provienen de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico y ácidos fosforosos, así como sales no tóxicas que provienen de ácidos orgánicos, como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos,

ácidos alcanoicos sustituidos por fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, etc. Tales sales incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato.

[0095] Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales que provienen de bases, inclusive cationes de metal como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Ejemplos de cationes de metal adecuados incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc y aluminio. Ejemplo de aminas adecuadas incluyen arginina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol y procaína. Por una discusión de sales de base y adición de ácido útiles, véase S. M. Berge et ál., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; véase también Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

[0096] Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando varios métodos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base apropiado para dar la sal deseada. De manera alternativa, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o base para retirar un grupo protector lábil al ácido o a la base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Adicionalmente, una sal del compuesto de Fórmula 1 puede convertirse en otra sal (o forma libre) mediante tratamiento con un ácido o base apropiado o mediante contacto con una resina de intercambio iónico. Después de la reacción, la sal puede aislarse por filtración si se precipita de la solución o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

[0097] Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfos a completamente cristalinos. El término «amorfo» se refiere a un estado en el que el material carece de orden de intervalo largo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente estos materiales no brindan patrones de difracción de rayos X distintivos y, si bien presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentarse, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden («transición vítrea»). El término «cristalino» se

refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y brinda un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales, tras calentarse lo suficiente, también presentarán las propiedades de un líquido pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden («punto de fusión»).

[0098] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término «solvato» describe un complejo molecular que comprende un compuesto y una o más moléculas de solventes farmacéuticamente aceptables (p. ej., etanol. El término «hidrato» es un solvato en el que el solvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el solvente puede estar isotópicamente sustituido (p. ej., D₂O, acetona-*d*₆, DMSO-*d*₆).

[0099] Un sistema de clasificación actualmente aceptado para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre solventes e hidratos de sitio aislado, de canal y coordinados con iones de metal. Véase, p. ej., K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los hidratos y solvatos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de solvente (p. ej., agua) se aíslan de contacto directo unas con otras por moléculas intermedias del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de solvente yacen en canales de red donde están al lado de otras moléculas de solvente. En solvatos coordinados con iones de metal, las moléculas de solvente están unidas al ion de metal.

[0100] Cuando la unión del solvente o agua es sólida, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando la unión del solvente o agua es débil, como en los solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua o solvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, típicamente no se observará estequiometría.

[0101] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir como complejos de múltiples componentes (que no son sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente diferente está presente en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco y hospedador) y cocristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí mediante interacciones no covalentes pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización fundida, por recristalización de solventes o mediante molienda física de los componentes juntos. Véase, p. ej., O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Por una revisión general de complejos de múltiples componentes, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

[0102] Cuando se someten a condiciones adecuadas, los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico yace entre el estado cristalino real y el estado líquido real (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como «termotrópico» y el mesomorfismo que resulta de la adición de un segundo componente, como agua u otro solvente, se describe como «liotrópico». Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como «anfifílicos» e incluyen moléculas que poseen un resto iónico polar (p. ej., $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) o resto no iónico polar (como $\text{-N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Véase, p. ej., N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4ª ed, 1970).

[0103] Cada compuesto de Fórmula 1 puede existir como polimorfos, estereoisómeros, tautómeros o alguna combinación de estos, puede estar marcado isotópicamente, puede resultar de la administración de un profármaco o formar un metabolito después de la administración.

[0104] «Profármacos» se refieren a los compuestos con actividad farmacológica limitada o nula que pueden, al metabolizarse *in vivo*, someterse a conversión en compuestos con actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en compuestos farmacológicamente activos con «prorestos» como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster, éter o amida de compuestos de Fórmula 1 con grupos funcionales de ácido carboxílico, hidroxilo o amino respectivamente. Por descripciones adicionales de profármacos, véase, p. ej., T. Higuchi y V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series* 14 (1975) y E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

[0105] «Metabolitos» se refiere a compuestos formados *in vivo* tras la administración de compuestos farmacológicamente activos. Ejemplos incluyen derivados de hidroximetilo, hidroxilo, amino secundario, amino primario, fenol y ácido carboxílico de compuestos de Fórmula 1 con grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

[0106] Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir como estereoisómeros que resultan de la presencia de uno o más centros estereogénicos, uno o más enlaces dobles o ambos. Los estereoisómeros pueden ser puros, sustancialmente puros o mezclas. Estos estereoisómeros también pueden resultar de sales de base o adición de ácido en los que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, cuando el contraión es D-lactato o L-lisina.

[0107] Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir como tautómeros, que son isómeros que resultan de la tautomerización. El isomerismo tautomérico incluye, por ejemplo, tautomerismo de imina-enamina, ceto-enol, oxima-nitroso y amida-ácido imídico.

[0108] Los compuestos de Fórmula 1 pueden presentar más de un tipo de isomerismo.

[0109] Los isómeros geométricos (*cis/trans*) pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía y cristalización fraccional.

[0110] Las técnicas convencionales para la preparación o el aislamiento de un compuesto con una configuración estereoquímica específica incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor puro desde el punto de vista óptico adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por su sigla en inglés). De manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto activo desde el punto de vista óptico adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso donde el compuesto de Fórmula 1 contiene un resto ácido o básico, con un ácido o base como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccional, etc., y el diastereoisómero apropiado convertirse en el compuesto con la configuración estereoquímica requerida. Por una descripción adicional de técnicas para separar estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

[0111] Los compuestos de Fórmula 1 pueden poseer variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que posee el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normalmente hallada en la naturaleza. Los isótopos adecuados que pueden ser incluidos en los compuestos de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de azufre, como ^{35}S ; isótopos de flúor, como ^{18}F ; isótopos de cloro, como ^{36}Cl e isótopos de yodo, como ^{123}I y ^{125}I . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^2H) puede lograr algunas ventajas terapéuticas que resulten de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación. Además, determinadas variaciones isotópicas de los compuestos descritos pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H , o ^{14}C), lo que puede ser útil en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. La sustitución con isótopos que emiten positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse por procesos análogos a los descritos en otras partes de la divulgación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en vez de un reactivo no marcado.

[0112] Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse utilizando las técnicas descritas a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, inclusive oxidaciones, reducciones, etc., técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares) y procedimientos analíticos, que son conocidos por los expertos en la técnica de la química

orgánica. Los detalles de estas reacciones y técnicas pueden encontrarse en una cantidad de tratados, inclusive Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) y la serie de múltiples tomos editada por Michael B. Smith y otros, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Los materiales de partida y reactivos pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse usando métodos de la literatura. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos menores que resultan de transformaciones químicas (p. ej., un alcohol de la hidrólisis de un éster, CO₂ de la descarboxilación de un di-ácido, etc.). Además, en algunos casos, los intermedios de reacción pueden utilizarse en pasos posteriores sin aislamiento ni purificación (es decir, *in situ*).

[0113] En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos que siguen, ciertos compuestos pueden prepararse usando grupos protectores, que evitan la reacción química indeseada en sitios que de otro modo son reactivos. Los grupos protectores también pueden usarse para potenciar la solubilidad o modificar de otro modo las propiedades físicas de un compuesto. Por una descripción de estrategias de grupos protectores, una descripción de materiales y métodos para instalar y retirar grupos protectores y una recolección de grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, inclusive aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

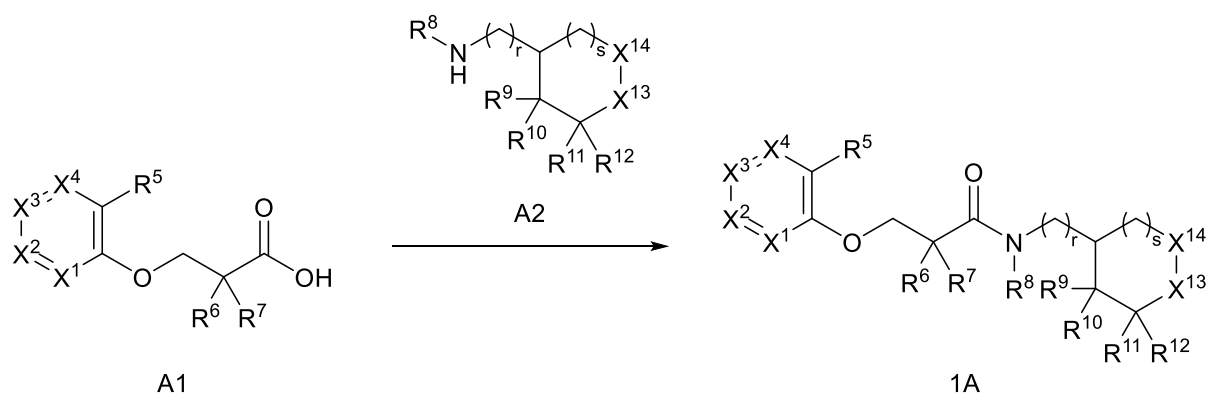
[0114] Generalmente, las transformaciones químicas descritas en toda la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo usando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, pese a que ciertas reacciones pueden beneficiarse del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. De manera adicional, muchas de las reacciones descritas en toda la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo a alrededor de temperatura ambiente (TA) y presión ambiente pero dependiendo de la cinética de la reacción, rendimientos, etc., algunas reacciones pueden ejecutarse a presiones elevadas o utilizar temperaturas más altas (p. ej., condiciones de reflujo) o temperatura más bajas (p. ej., -78 °C a 0 °C). Cualquier referencia en la descripción y las reivindicaciones a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., ya sea que usa expresamente el término «intervalo» o no, también incluye los puntos finales indicados.

[0115] Muchas de las transformaciones químicas también pueden emplear uno o más solventes compatibles, que pueden influir en la velocidad y el rendimiento de la reacción. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, uno o más solventes pueden ser solventes próticos polares (inclusive agua), solventes apróticos polares, solventes no polares, o alguna combinación. Los solvente representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (p. ej., *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, metilciclohexano); hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (p. ej., metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-

metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metox-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etox)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (p. ej., dietil éter, di-isopropil éter, dibutil éter, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); solventes que contienen nitrógeno (p. ej., formamida, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N*-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzeno); solventes que contienen azufre (p. ej., disulfuro de carbono, dimetil sulfóxido, tetrahidro-tiofeno-1,1,-dióxido) y solventes que contienen fósforo (p. ej., triamida hexametilfosfórico).

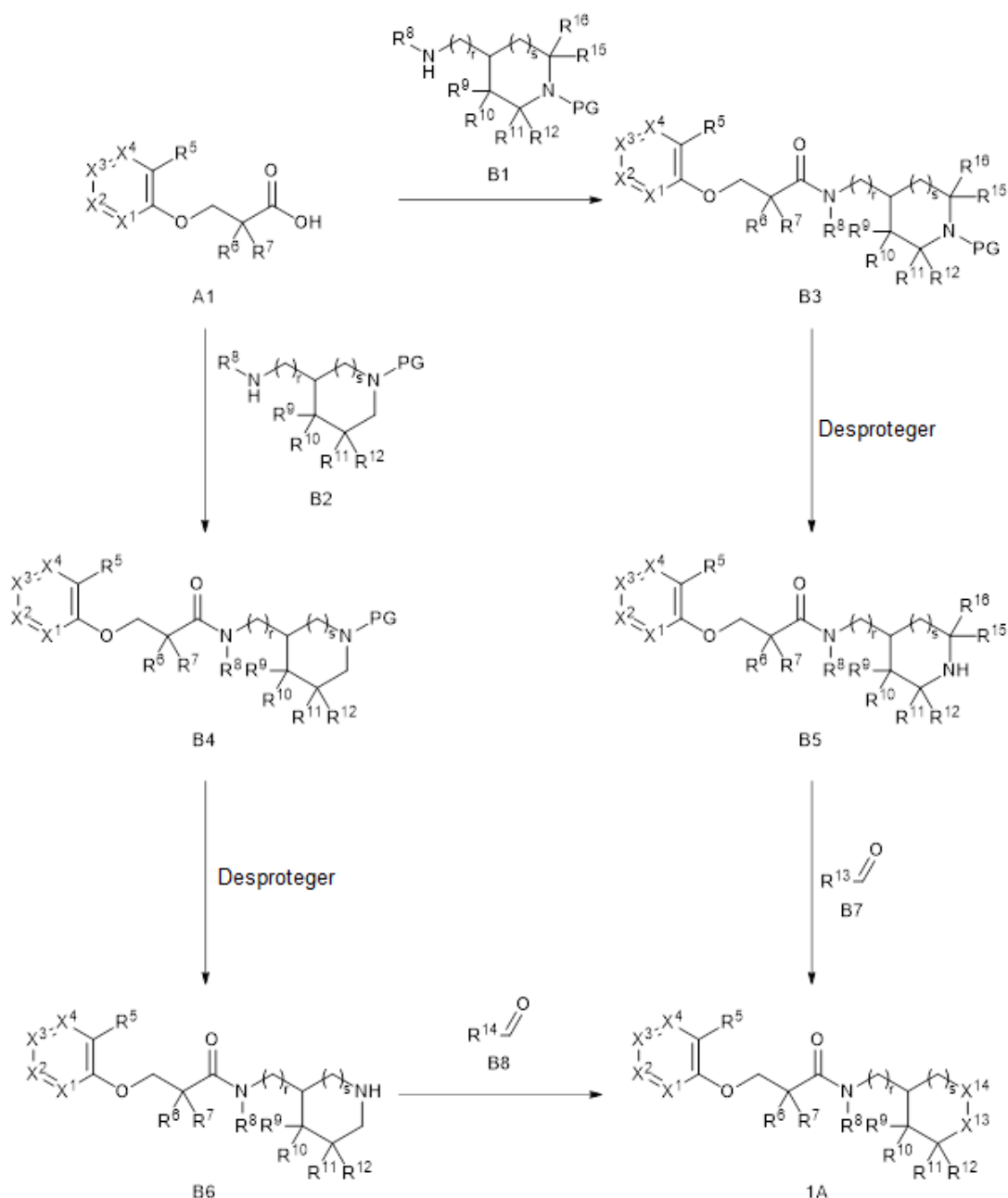
[0116] En los esquemas a continuación, los identificadores sustituyentes (L , r , s , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^{13} y X^{14}) son como se definen anteriormente para la Fórmula 1. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, algunos de los materiales de partida e intermedios pueden incluir grupos protectores, que se retiran antes del producto final. En tales casos, el identificador sustituyente se refiere a restos definidos en la Fórmula 1 y a aquellos restos con grupos protectores apropiados. Por ejemplo, un material de partida o intermedio en los esquemas puede incluir un sustituyente X^{13} con una amina potencialmente reactiva. En tales casos, X^{13} incluiría el resto con o sin, por ejemplo, un grupo Box o Cbz unido a la amina.

[0117] El Esquema A muestra un método general para preparar compuestos de Fórmula 1 cuando L es NR^8 (Fórmula 1A). De acuerdo con el método, un derivado de ácido propanoico ($A1$) se hace reaccionar con una piperidinilamina ($A2$, $r = 0$) o piperidinilmetanamina ($A2$, $r = 1$), donde $X^{13} = NR^{13}$ y $X^{14} = CR^{15}R^{16}$ o $X^{13} = CH_2$ y $X^{14} = NR^{14}$ y ambos R^{13} y R^{14} no son H. La reacción se lleva a cabo usando agentes de acoplamiento de amida estándar, como HATU, DCC, EDC clorhidrato, T3P o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io, en presencia de una base no nucleofílica (p. ej., Et_3N , DIPEA) y uno o más solventes polares compatibles (p. ej. DCM, DMA, DMF, THF). El acoplamiento de amida puede llevarse a cabo a temperaturas que varían de temperatura ambiente a alrededor de 80 °C. HOBt puede usarse para facilitar la reacción. Pese a que no se muestra en el Esquema A, la propanamida (Fórmula 1A, $R^8 = H$) puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo (p. ej., R^8I , R^8 = alquilo C_{1-4}) en presencia de una base no nucleófila fuerte (p. ej., NaH) y un solvente aprótico polar compatible (p. ej., DMF) para dar una *N*-alquil propanamida (Fórmula 1A, R^8 = alquilo C_{1-4}).



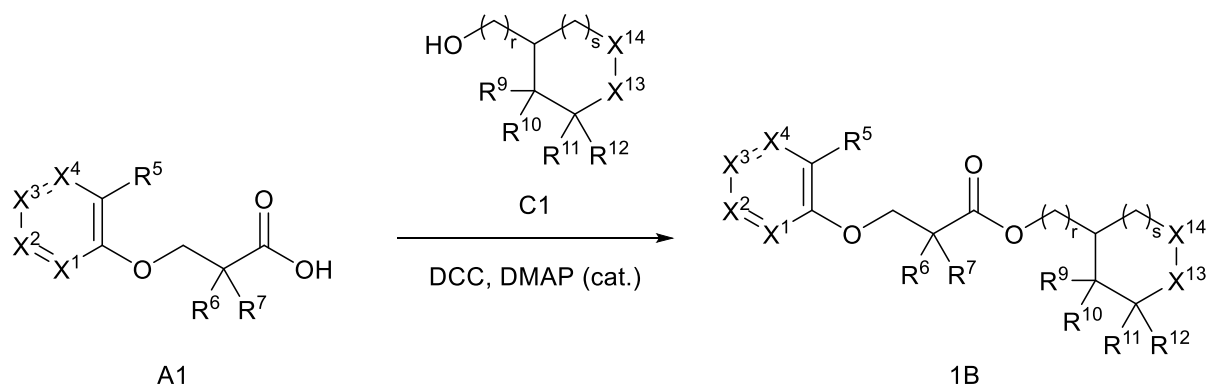
Esquema A

[0118] El Esquema B también muestra un método general para preparar compuestos de Fórmula 1 cuando L es NR⁸ (Fórmula 1A). De acuerdo con el método, un derivado de ácido propanoico (A1) se hace reaccionar con una piperidinilamina (B1 o B2, r = 0) o piperidinilmetanamina (B1 o B2, r = 1) donde PG es un grupo protector de amina, como Boc o Cbz. El acoplamiento de amida se lleva a cabo usando reactivos y condiciones descritas en el Esquema A, para dar una piperidinil o piperidinilmetil propanamida protegida (B3 o B4). Después de retirar el PG, el derivado de piperidina desprotegido (B5 o B6) puede hacerse reaccionar con un aldehído de alquilo (B⁷ o B⁸) en presencia de un agente reductor suave, como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y un solvente compatible (p. ej., DCM, MeOH) para dar el compuesto de Fórmula 1A. La propanamida (Fórmula 1A, R⁸ = H) puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo (p. ej., R⁸I, R⁸ = alquilo C₁₋₄) en presencia de una base no nucleófila fuerte (p. ej., NaH) y un solvente aprótico polar compatible (p. ej., DMF) para dar una N-alquil propanamida (Fórmula 1A, R⁸ = alquilo C₁₋₄).

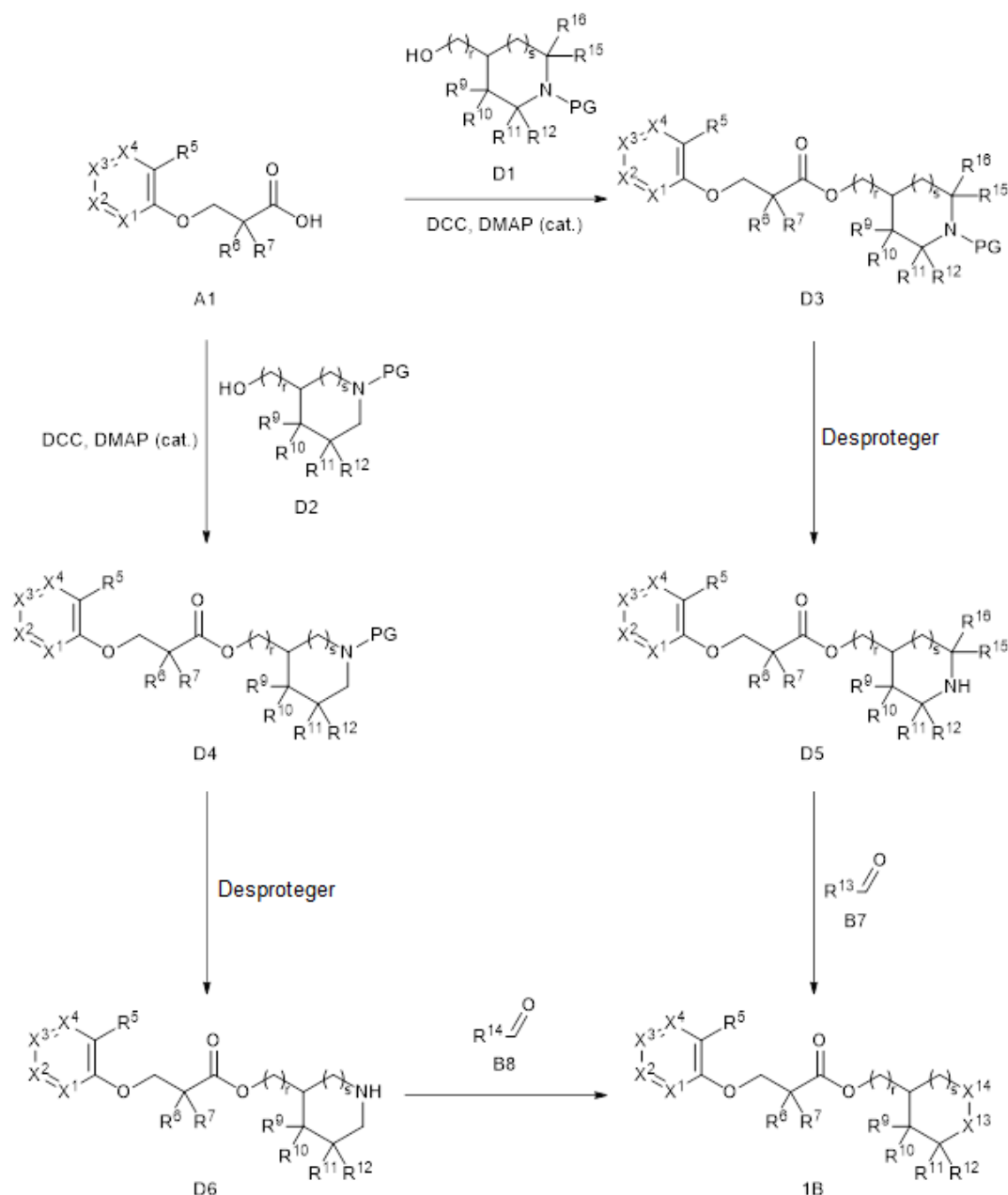


Esquema B

[0119] El Esquema C muestra un método general para preparar compuestos de Fórmula 1 cuando L es O (Fórmula 1B). De acuerdo con el método, un derivado de ácido propanoico (A1) se hace reaccionar con una hidroxipiperidina (C1, $r = 0$) o hidroximetilpiperidina (C1, $r = 1$) en donde $X^{13} = NR^{13}$ y $X^{14} = CR^{15}R^{16}$ o $X^{13} = CH_2$ y $X^{14} = NR^{14}$ y ambos R^{13} y R^{14} no son H. La reacción se lleva a cabo en presencia de DCC, cantidad catalítica de DMAP y uno o más solventes polares compatibles (p. ej., DCM, DMA, DMF) a alrededor de temperatura ambiente para dar el piperidinil o piperidinilmetil propanoato (Fórmula 1B).

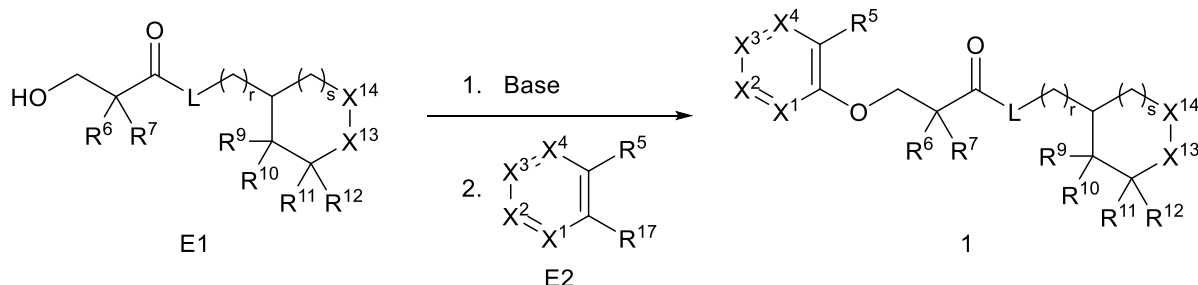


[0120] El Esquema D muestra un método para preparar compuestos de Fórmula 1, cuando L es O. De acuerdo con el método, un derivado de ácido propanoico (A1) se hace reaccionar con hidroxipiperidina (D1 o D2, $r = 0$) o hidroximetilpiperidina D1 o D2, $r = 1$) donde PG es un grupo protector de amina, como Boc o Cbz. La reacción se lleva a cabo en presencia de DCC, cantidad catalítica de DMAP y uno o más solventes polares compatibles (p. ej., DCM, DMA, DMF). La esterificación típicamente se lleva a cabo a temperatura ambiente y da un piperidinil o piperidinilmetil propanoato protegido (D3 o D4). Después de retirar el PG, el derivado de piperidina desprotegida (D5 o D6) puede reaccionar con un alquil aldehído (B^7 o B^8) en presencia de un agente reductor suave, como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y un solvente compatible (p. ej., DCM, MeOH) para dar el compuesto de Fórmula 1B.



[0121] El Esquema E muestra un método general para preparar compuestos de Fórmula 1. De acuerdo con el método, un alcohol (E1) se trata primero con una base fuerte (p. ej., NaH) en presencia de un solvente compatible (p. ej., DMF, THF) y luego se hace reaccionar con un haluro de heteroarilo o arilo (E2, R¹⁷ = halo) que incluye un grupo de eliminación de electrones o átomos de anillo de nitrógeno orto o para de R¹⁷. El primer paso típicamente se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente y el segundo paso se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente a alrededor de 80 °C. El alcohol (E1) incluye un resto piperidinilo donde X¹³ = NR¹³ y X¹⁴ = CR¹⁵R¹⁶ o X¹³ = CH₂ y X¹⁴ = NR¹⁴ y ambos R¹³ y R¹⁴ no son H. De manera alternativa, el resto piperidinilo puede incluir un grupo protector de amina (p. ej., Boc o Cbz) que

posteriormente se retira para dar el compuesto de Fórmula 1 donde R^{13} o R^{14} es H. Además, el para dar (Fórmula 1, $R^8 = H$) puede hacerse reaccionar con un alquil haluro (p. ej., R^8I , $R^8 =$ alquilo C_{1-4}) en presencia de una base no nucleófila fuerte (p. ej., NaH) y un solvente aprótico polar compatible (p. ej., DMF) para dar una *N*-alquil propanamida (Fórmula 1, $R^8 =$ alquilo C_{1-4}).



[0122] Los métodos ilustrados en los esquemas pueden variar según se desee. Por ejemplo, los grupos protectores pueden agregarse o retirarse y los productos pueden elaborarse adicionalmente mediante, por ejemplo, alquilación, acilación, hidrólisis, oxidación, reducción, amidación, sulfonación, alquinación y similares para dar el producto final deseado. Además, cualquier intermedio o producto final que comprende la mezcla de estereoisómeros puede opcionalmente purificarse por cromatografía en columna quiral (p. ej., cromatografía de fluidos supercríticos) o por derivación con reactivos ópticamente puros como se describe anteriormente para dar un estereoisómero deseado.

[0123] Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, deberían evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas como solubilidad y estabilidad de la solución a través del pH, permeabilidad y similares, para seleccionar una forma de dosificación y una vía de administración apropiadas. Los compuestos que se desean para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos y pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas por métodos como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, secado por evaporación, secado por microondas y secado por radiofrecuencia.

[0124] Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o en combinación unos con otros o con uno o más compuestos farmacológicamente activos que son diferentes a los compuestos de Fórmula 1. Generalmente, uno o más de estos compuestos se administran como una composición farmacéutica (formulación) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de excipientes depende del modo de administración en particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Las composiciones farmacéuticas y métodos útiles para su

preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed., 2000).

[0125] Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragar, en cuyo caso el compuesto entra en el torrente sanguíneo mediante el tracto gastrointestinal. De manera alternativa o adicional, la administración oral puede implicar la administración por mucosa (p. ej., administración bucal, sublingual, supralingual) de modo que el compuesto entre en el torrente sanguíneo mediante la mucosa oral.

[0126] Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos como comprimidos; cápsulas duras o blandas que contienen multi o nano partículas, líquidos o polvos; grageas que pueden estar rellenas de líquido; caramelos masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizadores y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas duras o blandas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un portador (p. ej., agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido (p. ej., de un sobre).

[0127] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida y desintegración rápida, como aquellas descritas en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

[0128] Para las formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el ingrediente farmacéutico activo (API, por su sigla en inglés) puede comprender de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 80 % en peso de la forma de dosificación o más típicamente de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 60 % en peso de la forma de dosificación. Además de los API, los comprimidos pueden incluir uno o más desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor. Ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinipirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida por alquilo C₁₋₆, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 25 % en peso o de alrededor de 5 % en peso a alrededor de 20 % en peso de la forma de dosificación.

[0129] Los aglutinantes se usan generalmente para impartir calidades de unión a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón

pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sucrosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

[0130] Los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80 y deslizantes como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender de alrededor de alrededor de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

[0131] Los comprimidos también pueden contener lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes pueden comprender de alrededor de 0,25 % en peso a alrededor de 10 % en peso o de alrededor de 0,5 % en peso a alrededor de 3 % en peso del comprimido.

[0132] Las mezclas de comprimidos pueden estar comprimidas directamente o mediante compactación con rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas alternativamente pueden granularse húmedas, secas o fundidas, congelarse fundidas o extruirse antes de la formación de comprimidos. Si se desea, antes de mezclar uno o más de los componentes pueden dimensionarse mediante tamizado o molienda o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y puede estar cubierta, no cubierta o encapsulada. Los comprimidos ilustrativos pueden contener hasta alrededor de 80 % en peso de API, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 90 % en peso de aglutinante, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 85 % en peso de diluyente, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante o de alrededor de 0,25 % en peso a alrededor de 10 % en peso de lubricante. Por una descripción de la mezcla, granulación, molienda, tamizaje, formación de comprimidos, recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para preparar productos de fármaco, véase A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed., 2000); H. A. Lieberman et ál. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, tomo 1-3* (2^a ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, tomo 81* (1997).

[0133] Las películas orales consumibles para uso en seres humano o veterinario son formas de dosificación de película delgada hinchables en agua o solubles en agua plegables que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas. Además del API, una película típica incluye uno o más polímeros, aglutinantes, solventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes formadores de películas, agentes modificadores de la viscosidad y solventes. Otros ingredientes de película pueden incluir antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del

sabor, conservantes, agentes que estimulan la saliva, agentes de enfriamiento, cosolventes (que incluyen aceites), emolientes, agentes espesantes, agentes antiespuma, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor. Algunos componentes de la formulación pueden cumplir más de una función.

[0134] Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el API típicamente comprenderá de alrededor de 1 % en peso a alrededor de 80 % en peso de los componentes no solventes (solutos) en la película o de alrededor de 20 % en peso a alrededor de 50 % en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta alrededor de 88 % en peso de los componentes no solventes en la película.

[0135] El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprende de alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 99 % en peso o de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 80 % en peso de la película.

[0136] Las formas de dosificación de película se preparan típicamente por secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel de respaldo que se puede despegar fácilmente, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (p. ej., en un aparato de recubrimiento y secado combinado), en un equipo de liofilización o en un horno de vacío.

[0137] Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por una descripción general de formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la patente estadounidense n.º 6,106,864. Por detalles de otras tecnologías de liberación útiles, como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et ál, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

[0138] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja, inclusive inyectores de microaguja, inyectores sin aguja y dispositivos de infusión.

[0139] Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes como sales, carbohidratos y agentes amortiguadores (p. ej., pH de alrededor de 3 a alrededor de 9). Sin embargo, para algunas aplicaciones, los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una

forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado como agua sin pirógenos estéril. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, (p. ej., mediante liofilización), puede lograrse fácilmente utilizando las técnicas farmacéuticas estándar.

[0140] La solubilidad de los compuestos usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, fija y programada. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 1 se pueden formular como una suspensión, un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

[0141] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse tópicamente, intradérmicamente o transdérmicamente a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los portadores típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

[0142] Otros medios para la administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

[0143] Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden administrar intranasalmente o por inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco, un pulverizador de aerosol o gotas nasales. Un inhalador puede usarse para administrar el polvo seco, que comprende el API solo, una mezcla de polvo del API y un diluyente, como lactosa, o una partícula de componentes mezclados que incluye el API y un fosfolípido, como fosfatidilcolina. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Se puede usar un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador para generar el pulverizador de aerosol desde una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar o extender la liberación del API (p. ej., EtOH con o sin agua), uno o más solventes (p. ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirve como

propulsor y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Un atomizador que usa electrodinámica puede usarse para producir una niebla fina.

[0144] Antes de usarse en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto farmacéutico habitualmente se microniza a un tamaño de partícula adecuado para la administración mediante inhalación (típicamente 90 % de las partículas, en función del volumen, con una dimensión máxima menor que 5 micrones). Esto se puede lograr mediante cualquier método de reducción de tamaño apropiado, como molienda fina en espiral, molienda fina en lecho fluidizado, procesamiento de fluidos supercríticos, homogenización a alta presión o secado por atomización.

[0145] Las cápsulas, blisters y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvos del compuesto activo, una base de polvos adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sucrosa y trehalosa.

[0146] Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de alrededor de 1 µg a alrededor de 20 mg del API por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µL a alrededor de 100 µL. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Los solventes alternativos, que se pueden usar en vez de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

[0147] Las formulaciones para la administración por inhalación, administración intranasal, o ambas, se pueden formular para que su liberación sea inmediata o modificada que usa, por ejemplo, PGLA. Se pueden agregar sabores adecuados, tales como mentol y levomentol o endulzantes, tales como sacarina o sacarina sodio, a las formulaciones destinadas a la administración por inhalación/intranasal.

[0148] En el caso de inhaladores o aerosoles de polvo de seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades se disponen típicamente para administrar una dosis medida o «pulverización» que contiene de alrededor de 10 µg a alrededor de 1000 µg del API. La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de alrededor de 100 µg a 10 mg que se puede administrar en una única dosis o, más frecuentemente, en dosis divididas a lo largo del día.

[0149] Los compuestos activos se pueden administrar de forma rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar varias alternativas según sea conveniente. Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

[0150] Los compuestos de Fórmula 1 también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, estéril y con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración al ojo y oído incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbentes, colágeno), implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, polímeros de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa) y polímeros de heteropolisacárido (p. ej., goma gelana). Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración al ojo o al oído se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

[0151] Para mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascarar el sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, que incluyen ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos de API-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el API, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se utilizan comúnmente con estos fines. Véase, p. ej., WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

[0152] Como se describe anteriormente, uno o más compuestos de Fórmula 1, inclusive compuestos mencionados de manera específica anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, pueden combinarse unos con otros o con uno o más compuestos farmacéuticamente activos para tratar varias enfermedades, afecciones y trastornos. En tales casos, los compuestos activos pueden combinarse en una única forma de dosificación como se describe anteriormente o pueden proporcionarse en la forma de un kit que es adecuado para coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula 1 y (2) un dispositivo para retener las dos composiciones farmacéuticas por separado, como una botella con divisiones o un paquete de papel aluminio con divisiones. Un ejemplo de este kit es el paquete de blísters familiar usado para embalar comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (p. ej., oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas en intervalos de dosificación separados o para titular las diferentes composiciones farmacéuticas una en contraste con la otra. Para ayudar con el

cumplimiento del paciente, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse junto con un ayuda memoria.

[0153] Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados se encuentra típicamente en el intervalo de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3000 mg, dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de alrededor de 1 mg a alrededor de 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede solo requerir una dosis diaria total de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas y, a criterio del médico, puede estar fuera de los intervalos típicos mencionados anteriormente. Pese a que estas dosificaciones se basan en que el sujeto humano promedio tiene una masa de alrededor de 60 kg a alrededor de 70 kg, el médico será capaz de determinar la dosis apropiada para un paciente (p. ej., un niño) cuya masa está fuera de este intervalo de peso.

[0154] Como se describe anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar enfermedades, trastornos y afecciones para las cuales se indica la activación de SSTR4. Estas enfermedades, trastornos y afecciones generalmente se refieren a un estado no saludable o anormal en un sujeto para el cual la activación de SSTR4 proporciona un beneficio terapéutico. Más particularmente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar enfermedad, trastornos o afecciones del SNC, inclusive la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (es decir, trastornos neurocognitivos graves o leves) asociadas con una o más afecciones médicas, inclusive la degeneración del lóbulo frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, lesión cerebral traumática, uso de sustancias o medicaciones, infección por VIH, enfermedad de prion, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar trastornos neurocognitivos graves o leves asociados con depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo. Además, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar ansiedad y tratar epilepsia.

[0155] Los compuestos reivindicados y divulgados pueden combinarse con uno o más compuestos farmacológicamente activos o terapias para tratar uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para las que se indica SSTR4. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas considerables, inclusive menores efectos secundarios, mayor capacidad de tratar poblaciones de pacientes subatendidas o actividad sinérgica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos específicamente nombrados anteriormente y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar la enfermedad de Alzheimer, inclusive inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, como apazona, aspirina, celecoxib, diclofenac (con y sin

misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, colina y salicilatos de magnesio, salsalato y sulindac), vitamina E y anticuerpos antiamiloides. Ejemplos específicos de compuestos usados para tratar la enfermedad de Alzheimer incluyen donepezil, rivastigmina, memantina y galantamina.

[0156] Además de los fármacos usados para mejorar la cognición, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, tranquilizantes y otras medicaciones que se usan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para tratar la depresión (antidepresivos) y/o esquizofrenia (antipsicóticos atípicos o típicos) inclusive amitriptilina, amoxapina, aripiprazol, asenapina, bupropión, clordiazepóxido, citalopram, clorpromazina, clozapina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxetina, flupfnazina, haloperidol, iloperidona, imipramina, isocarboxazid, lamotrigina, levomilnacipran, lurasidona, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paliperidona, paroxetina, perfenazina, fenelzina, protriptilina, quetiapina, risperidona, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vilazodona y vortioxetina y ziprasidona.

[0157] Asimismo, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para tratar la ansiedad (ansiolíticos) inclusive benzodiazepinas (alprazolam, clordiazepóxido, clobazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam), antihistaminas (hidroxizina), no benzodiazepinas (eszopiclona, zaleplon, zolpidem y zopiclona) y buspirona.

[0158] Los compuestos de Fórmula 1 también pueden combinarse con uno o más agentes para tratar la epilepsia (antiepilépticos o anticonvulsivos) inclusive acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, eslicarbazepina acetato, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato de sodio, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.

[0159] ACTIVIDAD BIOLÓGICA

[0160] La actividad biológica del compuesto de Fórmula 1 respecto de SSTR4 puede determinarse usando los siguientes métodos *in vitro* o *in vivo*.

[0161] Inhibición de cAMP estimulado por forskolina en células que sobreexpresan SSTR4.

[0162] Este ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos de inhibir cAMP estimulado por forskolina en células CHO-K1 que sobreexpresan SSTR4. Las células CHO-K1 que sobreexpresan SSTR4 (CHO-SSTR4) se compran en DiscoverX (código de producto 95-0059C2). Las células CHO-SSTR4 se mantienen en medio F12K con suero bovino fetal al 10 %

(Hyclone), Pen/Estrep al 1 % (Life Technologies) y 800 µg/mL de G418 (Life Technologies). Para llevar a cabo el ensayo, se colocaron 3000 células por placa en una placa blanca de 384 pocillos (Corning 3570) en 50 µL de medio completo y las células se permiten unirse durante 16 horas en una incubadora de CO₂ al 5 %, a 37 °C. El día siguiente, el medio de cultivo se retira de las células y las células se lavan (se agregan y después se retiran) con amortiguador de Ringer de Krebs (ZenBio, KRB-1000 mL). Los compuestos de prueba se suspenden en DMSO y se diluyen en amortiguador de estimulación: amortiguador de Ringer de Krebs más BSA al 0,5 % (Roche), 300 µM de IBMX (Sigma) y 350 nM de forskolina (Sigma). Las células se incuban en 10 µL de compuesto/amortiguador de estimulación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los niveles de cAMP celular se detectan con un kit HTRF LANCE Ultra cAMP (Perkin Elmer, número de catálogo TRF0264).

[0163] El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se agregan cinco µL de estreptavidina diluida marcada con Eu-W8044 (dilución: 1:50 en amortiguador de detección de cAMP) a cada pocillo. Luego se agregan 5 µL de cAMP biotina diluida (dilución: 1:150 en amortiguador de detección de cAMP) a cada pocillo. Las placas se recubren y se dejan incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente en una agitadora. HTRF (665 nm/615 nm) se lee en un lector de placas Perkin Elmer ENVISION. Los valores de pEC₅₀ se generan usando Activity Base para gestionar los datos de tamizaje.

[0164] Ensayo de unión de competición de somatostatina I-125 a SSTR4

[0165] Este ensayo basado en membrana mide la capacidad de los compuestos de inhibir competitivamente la unión de somatostatina marcada con I-125 a SSTR4 en membranas de CHO-K1 que sobreexpresan SSTR4. Las membranas de células CHO-K1 que sobreexpresan SSTR4 se compran de Perkin Elmer (número de catálogo ES-524-M400UA). Los compuestos de prueba se suspenden en DMSO y luego se diluyen en amortiguador de ensayo (25 mM de HEPES pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂, BSA al 0,5 %) más 0,2 nM de somatostatina marcada con I-125 (Perkin Elmer número de catálogo NEX389). Se agregan cincuenta µL de compuesto/somatostatina I-125 en amortiguador de ensayo por pocillo a una placa de polipropileno de 96 pocillos. Luego se agrega 1 µg de membranas de SSTR4 en 50 µL de amortiguador de ensayo por pocillo. La placa se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. Filtros FilterMat A (Perkin Elmer número de catálogo 1450-421) se empapan previamente en PEI al 0,5% (Sigma número de catálogo P3143). Los contenidos de la placa de ensayo se transfieren a filtros con una cosechadora TomTech y se lavan 5 veces con 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl. Los filtros se secan en un horno de microondas luego se transfieren a una bolsa de muestra que contiene una lámina de centelleo (Perkin Elmer número de catálogo 1450-441). Las láminas de centelleo se fusionan en filtros usando un bloque de calor. Luego los filtros se leen en un contador de centelleo MicroBeta. Las curvas de Ki de unión se generan

usando Activity Base para gestionar los datos de tamizaje y los resultados se informan como pIC_{50} .

[0166] Ensayo de unión de competición de somatostatina I-125 a SSTR1 para selectividad en contraste con SSTR4

[0167] Este ensayo basado en membrana mide la capacidad de los compuestos de inhibir competitivamente la unión de somatostatina marcada con I-125 a SSTR1 en membranas de CHO-K1 que sobreexpresan SSTR1. Las membranas de células CHO-K1 que sobreexpresan SSTR1 se compran de Perkin Elmer (número de catálogo ES-520-M400UA). Los compuestos de prueba se suspenden en DMSO y luego se diluyen en amortiguador de ensayo (25 mM de HEPES pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$, BSA al 0,5 %) más 0,4 nM de somatostatina marcada con I-125 (Perkin Elmer número de catálogo NEX389). Se agregan cincuenta μL de compuesto/somatostatina I-125 en amortiguador de ensayo se agregan por pocillo a una placa de polipropileno de 96 pocillos. Luego se agrega 10 μg de membranas de SSTR1 en 50 μL de amortiguador de ensayo por pocillo. La placa se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. Filtros FilterMat A (Perkin Elmer número de catálogo 1450-421) se empapan previamente en PEI al 0,5% (Sigma número de catálogo P3143). Los contenidos de la placa de ensayo se transfieren a filtros con una cosechadora TomTech y se lavan 5 veces con 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl. Los filtros se secan en un horno de microondas luego se transfieren a una bolsa de muestra que contiene una lámina de centelleo (Perkin Elmer número de catálogo 1450-441). Las láminas de centelleo se fusionan en filtros usando un bloque de calor. Luego los filtros se leen en un contador de centelleo MicroBeta. Las curvas de K_i de unión se generan usando Activity Base para gestionar los datos de tamizaje y los resultados se informan como pIC_{50} .

[0168] Tamizaje *in vivo* usando pentilenotetrazol subcutáneo (PTZ)

[0169] Se usan ratones Swiss-Webster, de 6-8 semanas de edad en el modelo de PTZ subcutáneo de apoplejía. PTZ es un agente GABAérgico que bloquea los receptores GABA, desinhibiendo de este modo todos los sistemas del SNC e induciendo apoplejías en los animales. Las apoplejías se pueden evaluar y cuantificar por observación de los animales en el estudio. Por lo tanto, este modelo proporciona un modelo de tamizaje para evaluar compuestos con actividad anticonvulsiva en ratones, que proviene de la actividad del compuesto en el receptor de inhibición de SSTR4. De acuerdo con el método, los ratones Swiss-Webster de 6 a 8 semanas de edad se aclimatan a la habitación del estudio antes de comenzar el experimento (1 hora). Luego los animales ($n=6$ /grupo) se dosifican en ciego con vehículo o compuesto de prueba y 15 minutos después se les dosifica PTZ subcutáneamente. Los animales se califican en función del tiempo que les toma tener una apoplejía que altera su capacidad de mantenerse en pie. El tiempo se

califica como latencia a la apoplejía. También se califica la cantidad y el grado de las apoplejías pero no se usan en los datos finales.

EJEMPLOS

[0170] Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y no taxativos, y que representen modalidades específicas de la presente invención.

[0171] Los espectros ^1H resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron de varios de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los cambios químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos mayores, que incluye s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), y b (amplio). Las siguientes abreviaturas se usan para solventes comunes: CDCl_3 (deuterocloroformo), $\text{DMSO}-d_6$ (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (deuterometanol), CD_3CN (deuteroacetonitrilo), y $\text{THF}-d_8$ (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas (m/z por $[\text{M}+\text{H}]^+$) se registraron usando ya sea espectrometría de masas por ionización por electrospray (ESI-MS) o por ionización química por presión atmosférica (APCI-MS).

[0172] Cuando se indica, las preparaciones intermedias y ejemplos de compuestos se purifican por HPLC. Las Tablas 1 a 3 enumeran equipos, materiales y condiciones para algunas de las separaciones de HPLC.

[0173] TABLA 1: HPLC Método A

Bomba	Shimadzu LC-8A o LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Software	LCSolution
Columna	Phenomenex Gemini® C18, 5 μm , ID 30 mm x 150 mm
Fases móviles	ACN (0,035% TFA) en agua (0,05% TFA)
Gradiente	10% a 100% ACN (a menos que se indique de otro modo)

[0174] TABLA 2: HPLC Método B

Bomba	Shimadzu LC-8A o LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Software	LCSolution
Columna	Phenomenex Gemini® C18, 5 μm , ID 30 mm x 150 mm
Fases móviles	Agua/ACN (10 mM NH_4HCO_3 en 20/80 agua/ACN, pH 9,5-10) en agua (10 mM NH_4HCO_3 , pH 9,5-10)
Gradiente	10% a 100% ACN (a menos que se indique de otro modo)

[0175] TABLA 3: HPLC Método C

Bomba	Waters 2525/2545
UV/Vis	Waters 2487
ELSD	Altech 2000
MS	Waters 3100
Software	MassLynx, FractionLynx
Columna	columna SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 mm x 75 mm
Fase móvil	ACN (0,035% TFA) en agua (0,05% TFA)

[0176] Las preparaciones y ejemplos pueden emplear cromatografía de fluido supercrítico (SFC) para separar enantiómeros. La Tabla 4 enumera equipos, materiales y condiciones para algunas de las separaciones de SFC.

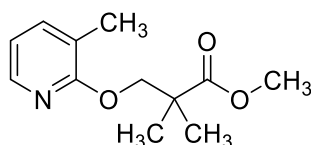
[0177] TABLA 4: SFC Método A

Instrumento	SFC preparativa MGII
Columna	columna ChiralPak AD, 5 µm, ID 30 mm x 250 mm
Fases móviles	CO ₂ y EtOH (que contienen 0,1% hidróxido de amonio)

[0178] Además del HPLC, algunas de las preparaciones y ejemplos pueden emplear cromatografía ultrarrápida o cromatografía de capa fina preparativa (TLC). La TLC preparativa típicamente se lleva a cabo en placas 60 F₂₅₄ de gel de sílice.

[0179] Luego del aislamiento por cromatografía, el solvente puede retirarse y el producto se secó en un evaporador giratorio (p. ej., GeneVac™), evaporador giratorio, matraz evacuado, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno) o reactiva (p. ej., H₂) se llevan a cabo típicamente a una presión de alrededor de 1 atmósfera (14,7 psi).

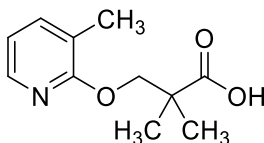
[0180] PREPARACIÓN 1: metil 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato



[0181] Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1,02 g, 5,04 mmol) lentamente a una solución de 3-metilpiridin-2-ol (0,500 g, 4,58 mmol), 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,606 g, 4,58 mmol) y trifenilfosfina (1,32 g, 5,04 mmol) en THF (6 mL) a 0°C. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones que contienen producto deseado se evaporaron para proporcionar el

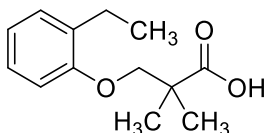
compuesto del título (0,324 g, 33%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{17}NO_3$, 224,12; encontrado, 224,1.

[0182] PREPARACIÓN 2: Ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico



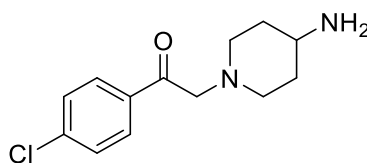
[0183] Una solución de 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato de metilo (0,324 g, 1,52 mmol) en THF (8,13 mL) y agua (2,71 mL) se trató con hidrato de hidróxido de litio (0,183 g, 7,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, y luego se inactivó con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,321 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{15}NO_3$, 210,11; encontrado, 210,1.

[0184] PREPARACIÓN 3: Ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico

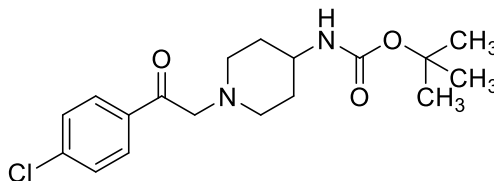


[0185] A 2,2-dimetil-3-(tosiloxi)propanoato de metilo (0,800 g, 2,79 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 2-etilfenol (0,683 g, 5,59 mmol) y Cs_2CO_3 (1,82 g, 5,59 mmol). La solución se calentó a $80^\circ C$ durante la noche y luego se inactivó con agua, se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado, se extrajo con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido (0,200 g, 32%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{18}O_3$, 223,13; encontrado, 223,1.

[0186] PREPARACIÓN 4: 2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(4-clorofenil)etan-1-ona



[0187] PASO A: (1-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



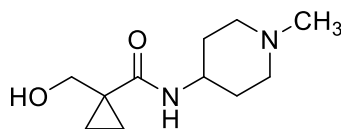
[0188] A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (1,78 mL, 10,3 mmol) en THF (10 mL) se agregó 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (2,20 g, 9,42

mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90°C durante la noche, y luego se enfrió, se extrajo en EtOAc, y se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido blancuzco (3,32 g, cuantitativo asumido). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅ClN₂O₃ 353,16; encontrado, 354,3.

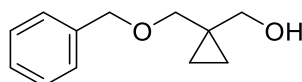
[0189] PASO B: 2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(4-clorofenil)etan-1-ona

A una solución de (1-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (3,32 g, 9,41 mmol) en metanol (20 mL) se agregó HCl 6 N en metanol (7,84 mL, 47,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción se consideró completa y luego se concentró para retirar el exceso de metanol. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 63%).

[0190] PREPARACIÓN 5: 1-(hidroximetil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

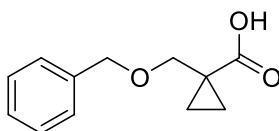


[0191] PASO A: (1-((benciloxi)metil)ciclopropil)metanol



[0192] Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 1,261 g, 31,5 mmol) en una porción a una solución de ciclopropano-1,1-diildimetanol (2,30 g, 28,7 mmol) en DMF (71,7 mL) a 0°C. La solución se agitó durante 15 minutos gota a gota antes de la adición de (bromoetil)benceno (3,38 mL, 28,3 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con Et₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con 40% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título (3,115 g, 57%).

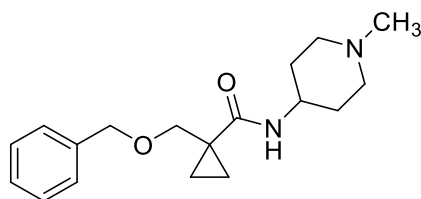
[0193] PASO B: Ácido 1-((benciloxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico



[0194] Una solución 2 M de CrO₃ en H₂SO₄ ac. (15,23 mL, 30,5 mmol, 2,1 eq) se agregó lentamente gota a gota a una solución agitada de (1-((benciloxi)metil)ciclopropil)metanol (2,788 g, 14,50 mmol) en acetona (48,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos y luego se inactivó con isopropanol (1 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida. El material bruto se absorbió en agua, se

extrajo con Et₂O, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (2,688 g, 90%).

[0195] PASO C: 1-((benciloxi)metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

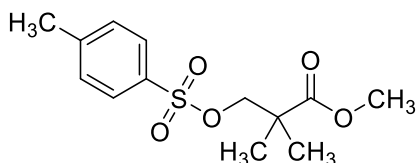


[0196] A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (2,232 g, 19,6 mmol) y ácido 1-((benciloxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (2,688 g, 13,03 mmol) en DMF (65,2 mL) se agregó HATU (7,43 g, 19,6 mmol) y DIPEA (6,83 mL, 39,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con 80% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,805 g, 71%).

[0197] PASO D: 1-(hidroximetil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

[0198] Una solución de 1-((benciloxi)metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida (2,805 g, 9,28 mmol) y Pd-C (10 % en peso, 0,987 g, 0,928 mmol) en metanol (105 mL) y EtOAc (10,54 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (1,97 g, cuantitativo asumido). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (br s, 1 H), 5.06 (br s, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.58 - 3.49 (m, 2 H), 3.47 - 3.38 (m, 2 H), 3.10 - 2.98 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 1.98 - 1.86 (m, 2 H), 1.68 - 1.56 (m, 2H); ESI-MS [M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₂₀N₂O₂, 213.16; found, 213.20.

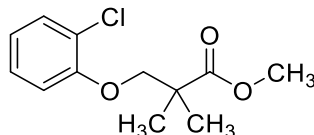
[0199] PREPARACIÓN 6: 2,2-dimetil-3-(tosiloxi)propanoato de metilo



[0200] A una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,962 mL, 7,57 mmol) y DMAP (0,092 g, 0,76 mmol) en piridina (20 mL) se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,44 g, 7,57 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hexano (100 mL). Un precipitado blanco se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se absorbió en hexano (50 mL) y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el

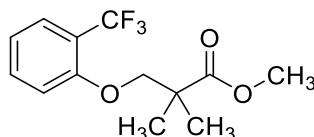
compuesto del título como un aceite transparente (1,9 g, 88 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 1,21 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,77 - 7,81 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$, 287,1; encontrado, 287,1.

[0201] PREPARACIÓN 7: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



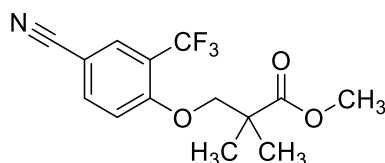
[0202] Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL se cargó con 2-clorofenol (5,00 g, 38,9 mmol), 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5,14 g, 38,9 mmol), y tolueno (100 mL). La solución resultante se enfrió hasta 2°C bajo nitrógeno. Se agregó trifenilfosfina (10,20 g, 38,9 mmol). Luego, se agregó DIAD (7,56 mL, 38,9 mmol) durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 15 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH ac. 1 M (20 mL) y se enjuagó con MTBE. La fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 M (20 mL) y agua (20 mL). Los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad, se diluyó con heptanos (20 mL), y se filtró para retirar sólidos que se enjuagaron con heptanos (40 mL). El filtrado combinado se concentró y se secó a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo pálido (9,44 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$, 243,079; encontrado, 243,10.

[0203] PREPARACIÓN 8: 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoato de metilo



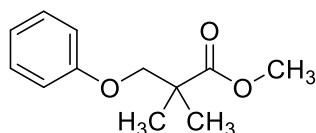
[0204] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 7, usando 2-trifluorometilfenol (0,500 g, 3,08 mmol) en lugar de 2-clorofenol. El producto se aisló como un líquido rosado (642,9 mg, 75%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$, 277,10; encontrado, 277,1.

[0205] PREPARACIÓN 9: 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



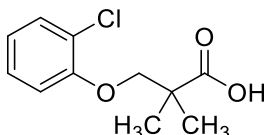
El compuesto del título (412 mg, 51%) se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 7, usando 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (0,500 g, 2,67 mmol) en lugar de 2-clorofenol. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$, 302,10; encontrado, 302,3.

[0206] PREPARACIÓN 10: 2,2-dimetil-3-fenoxipropanoato de metilo



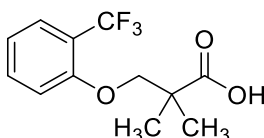
[0207] El compuesto del título (184 mg, 17%) se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 7, usando fenol (0,500 g, 5,31 mmol) en lugar de 2-clorofenol. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{16}O_3$, 209,12; encontrado, 209,2.

[0208] PREPARACIÓN 11: Ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico



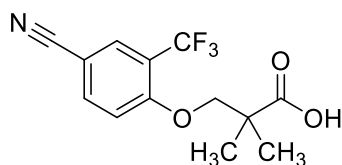
[0209] A una solución de 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (9,44 g, 38,9 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó agua (15 mL) e hidróxido de litio (1,863 g, 78,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó THF (10 mL) para mejorar la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 horas y a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a alrededor de 45 g a presión reducida. El concentrado se dividió entre agua y tolueno y se extrajo con tolueno. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se concentraron y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido (7,30 g, 82%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{13}ClO_3$, 229,06; encontrado, 229,0.

[0210] PREPARACIÓN 12: Ácido 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico



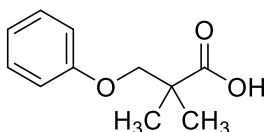
[0211] Una solución de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoato de metilo (642,9 mg, 2,327 mmol) en una mezcla de metanol (8,73 mL) y agua (2,91 mL) se trató con hidrato de hidróxido de litio (391 mg, 9,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidificó con HCl ac. 1 M y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (391,4 mg, 64%) como un aceite incoloro. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{13}F_3O_3$ 263,10; encontrado, 263,1.

[0212] PREPARACIÓN 13: ácido 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico



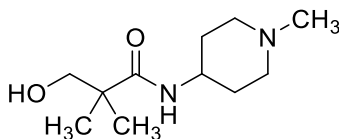
[0213] A una solución de 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (412 mg, 1,37 mmol) en THF (7 mL) y agua (2,33 mL) se agregó hidróxido de litio (164 mg, 6,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidificó con HCl ac. 1 M y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg, 51%).

[0214] PREPARACIÓN 14: ácido 2,2-dimetil-3-fenoxipropanoico



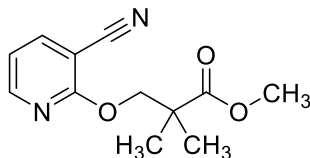
[0215] El compuesto del título (114 mg, 66%) se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 13 usando 2,2-dimetil-3-fenoxipropanoato de metilo (184 mg, 0,888 mmol) en lugar de 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

[0216] PREPARACIÓN 15: 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0217] 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,736 g, 13,14 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (1,00 g, 8,76 mmol) se combinaron en un vial de microondas de 30 mL para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se calentó a 190°C durante 3 días y luego se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 60 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (1,0 g, 53%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₂₂N₂O₂, 215,17; encontrado 215,2.

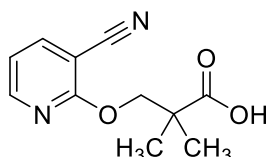
[0218] PREPARACIÓN 16: 3-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



[0219] En un matraz de fondo redondo de 125 mL se agregó 2-hidroxinicotinonitrilo (0,300 g, 2,50 mmol), 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,660 g, 5,00 mmol) y THF (20 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó trifenilfosfina (1,31 g, 5,00 mmol) y DIAD (0,984 mL, 5,00 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta

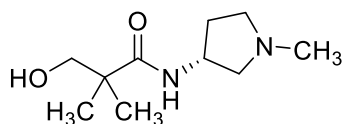
temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 40 g) eluyendo con un gradiente de 20-90% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (0,585 g, cuantitativo asumido).

[0220] PREPARACIÓN 17: ácido 3-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



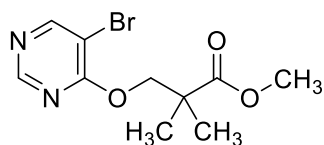
[0221] 3-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,583 g, 2,49 mmol) y dioxano (12 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 mL para proporcionar una solución incolora. A esta solución se le agregó LiOH ac. 2 M (4,98 mL, 9,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidificó hasta pH 5 con HCl ac. 1 N, y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como una película rosada (0,548 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 221,09; encontrado, 221,1.

[0222] PREPARACIÓN 18: (*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



[0223] Una solución de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (0,517 g, 4,37 mmol), (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (0,438 g, 4,37 mmol), HATU (1,829 g, 4,81 mmol) y DIPEA (1,52 mL, 8,75 mmol) en DMF (5 mL) se agitó en un matraz de fondo redondo de 100 mL a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 30 g) eluyendo con un gradiente de 0-5% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe tostado (0,819 g, 94%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 201,16; encontrado, 201,1.

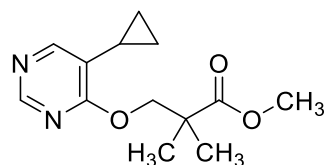
[0224] PREPARACIÓN 19: 3-((5-bromopirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



[0225] A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía hidruro de sodio (60 % en peso, 0,155 g, 3,88 mmol) se agregó a DMF (8 mL) para proporcionar una suspensión blanca. Se

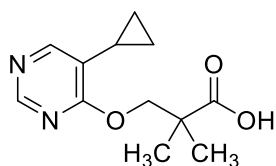
agregó 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,342 g, 2,58 mmol) gota a gota. Luego de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó una solución de 5-bromo-4-cloropirimidina (0,500 g, 2,58 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 40 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (0,362 g, 48%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$, 289,02, 291,02; encontrado 291,0.

[0226] PREPARACIÓN 20: 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



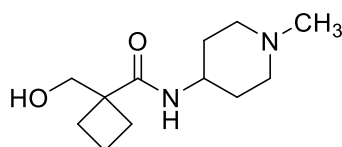
[0227] 3-((5-bromopirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,362 g, 1,25 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,129 g, 1,50 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 M (2,50 mL, 5,01 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,102 g, 0,125 mmol), 1,2-dimetoxietano (6 mL) y agua (2,5 mL) se combinaron en un vial de microondas de 20 mL para proporcionar una suspensión tostada. La mezcla de reacción se irradió a 130 °C durante 90 minutos en un reactor de microondas Biotage®. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como una película tostada (0,313 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 251,13; encontrado, 251,4.

[0228] PREPARACIÓN 21: ácido 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



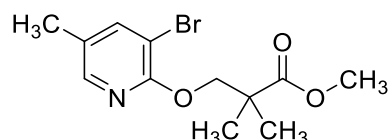
[0229] A un matraz de fondo redondo 250 mL cargado con 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,313 g, 1,25 mmol) se agregó LiOH ac. 2 M (2,50 mL, 5,01 mmol) y dioxano (8 mL) para proporcionar una solución tostada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,296 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 237,12; encontrado, 237,4.

[0230] PREPARACIÓN 22: 1-(hidroximetil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclobutano-1-carboxamida



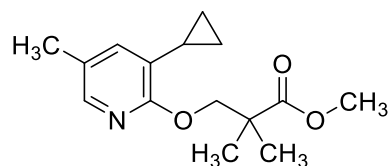
[0231] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se combinó ácido 1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxílico (0,500 g, 3,84 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (0,439 g, 3,84 mmol), HATU (1,607 g, 4,23 mmol), DIPEA (2,008 mL, 11,53 mmol) y DMF (6 mL) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice automatizada (columna NH 60 g) eluyendo con un gradiente de 0-5% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película blanca. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_2$, 227,18; encontrado, 227,2.

[0232] PREPARACIÓN 23: 3-((3-bromo-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



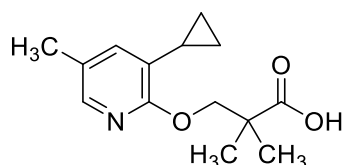
[0233] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 19, usando 3-bromo-2-fluoro-5-metilpiridina (0,500 g, 2,63 mmol) en lugar de 5-bromo-4-cloropirimidina. El producto se aisló como un jarabe incoloro (0,452 g, 57%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{16}BrNO_3$, 302,04; encontrado, 302,1.

[0234] PREPARACIÓN 24: 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



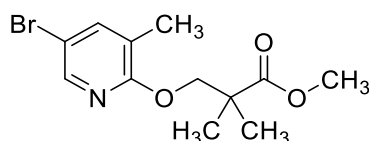
[0235] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 20, usando 3-((3-bromo-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,452 g, 1,50 mmol) en lugar de 3-((5-bromopirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 40 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (0,277 g, 70%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}NO_3$, 264,16; encontrado, 264,5.

[0236] PREPARACIÓN 25: ácido 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



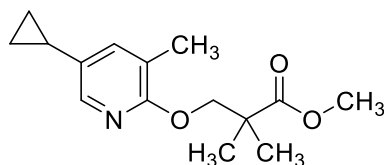
[0237] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 21, usando 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,277 g, 1,05 mmol) en lugar de 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto (0,263 g, cuantitativo asumido) se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$, 250,14; encontrado, 250,4.

[0238] PREPARACIÓN 26: 3-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



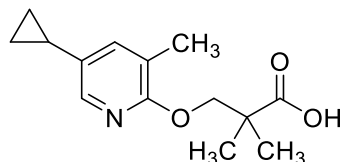
[0239] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 19, usando 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (0,500 g, 2,63 mmol) en lugar de 5-bromo-4-cloropirimidina. El producto se aisló como un jarabe incoloro (0,795 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{16}BrNO_3$, 302,04; encontrado, 302,0.

[0240] PREPARACIÓN 27: 3-((5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



[0241] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 20, usando 3-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,795 g, 2,63 mmol) en lugar de 3-((5-bromopirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 40 g) eluyendo con 20% EtOAc en heptanos para proporcionar una película incolora (0,114 g, 16%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}NO_3$, 264,16; encontrado, 264,4.

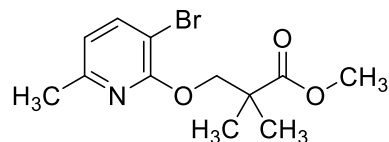
[0242] PREPARACIÓN 28: ácido 3-((5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



[0243] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 21, usando 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,114 g, 0,433 mmol) en

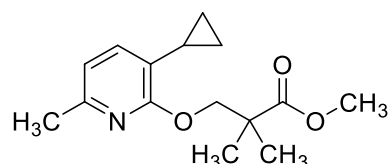
lugar de 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto (0,108 g, cuantitativo asumido) se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$, 250,14; encontrado, 250,4.

[0244] PREPARACIÓN 29: 3-((3-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



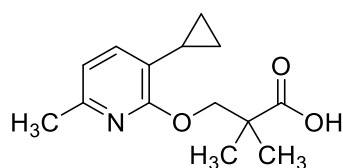
[0245] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 19, usando 3-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (0,500 g, 2,63 mmol) en lugar de 5-bromo-4-cloropirimidina. El producto se aisló como un jarabe incoloro (0,795 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{16}BrNO_3$, 302,04; encontrado, 302,0.

[0246] PREPARACIÓN 30: 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



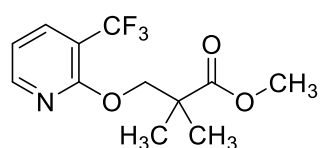
[0247] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 20, usando 3-((3-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,795 g, 2,63 mmol) en lugar de 3-((5-bromopirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto (0,693 g, cuantitativo asumido) se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{21}NO_3$, 264,16; encontrado, 264,5.

[0248] PREPARACIÓN 31: ácido 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



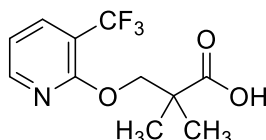
[0249] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 21, usando 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,693 g, 2,63 mmol) en lugar de 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo. El producto (0,656 g, cuantitativo asumido) se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}NO_3$, 250,14; encontrado, 250,4.

[0250] PREPARACIÓN 32: 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato de metilo



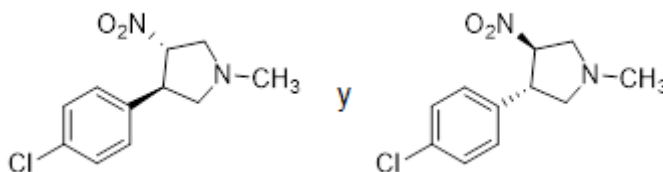
[0251] A una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetil-propanoato de metilo (3,60 g, 27,2 mmol) en DMF (30 mL) se agregó NaH (60 % en peso, 1,45 g, 36,3 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (3,00 g, 18,2 mmol), la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, y luego se vertió en agua y se acidificó hasta pH 6 con HCl ac. 1 M (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,2 g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,33 (s, 6 H), 3,69 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 6,90 - 7,03 (m, 1 H), 7,85 (br d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,30 (br d, J = 4,4 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₄F₃NO₃, 278,10; encontrado, 277,9.

[0252] PREPARACIÓN 33: ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico



[0253] A una solución de 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato de metilo (2,2 g, 7,94 mmol) en dioxano (22 mL) se agregó hidróxido de litio ac. 2 M (11,90 mL, 23,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidificó hasta pH 5 con HCl ac. 1 M, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,7 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 4,43 (s, 2 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 4,5 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂F₃NO₃, 264,08; encontrado, 263,9.

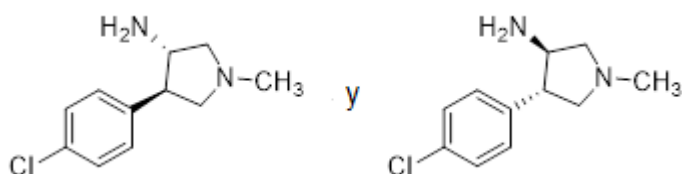
[0254] PREPARACIÓN 34: *trans*-3-(4-clorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina



[0255] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinaron (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (2,00 g, 10,9 mmol), ácido 2-(metilamino)acético (2,426 g, 27,2 mmol) y paraformaldehído (1,963 g, 65,4 mmol) en tolueno (120 mL) para proporcionar una solución verde. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 hora. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para

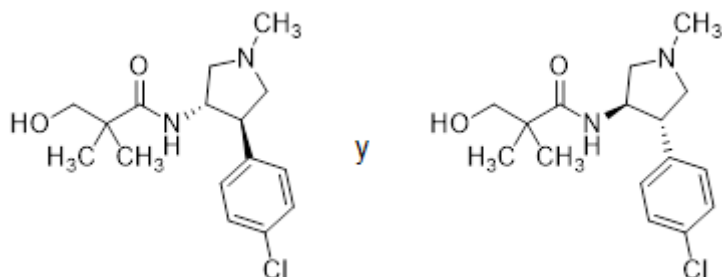
proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (2,01 g, 77%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$, 241,07; encontrado, 241,1.

[0256] PREPARACIÓN 35: *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina



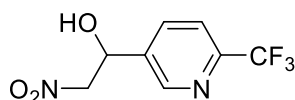
[0257] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinaron *trans*-3-(4-clorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina (2,01 g, 8,35 mmol) y zinc (4,37 g, 66,8 mmol) en etanol (23 mL) y ácido acético (23 mL) para proporcionar una suspensión gris. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en DCM y se trató con $NaHCO_3$ ac. saturado. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (1,13 g, 64%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{15}ClN_2$, 211,09; encontrado, 211,1.

[0258] PREPARACIÓN 36: *trans*-N-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida



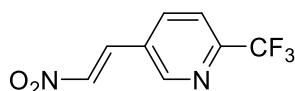
[0259] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinó ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (0,634 g, 5,36 mmol), *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina (1,13 g, 5,36 mmol), HATU (2,447 g, 6,44 mmol), y DIPEA (2,80 mL, 16,1 mmol) en DMF (12 mL) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (1,36 g, 82%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}ClN_2O_2$, 311,14; encontrado, 311,4.

[0260] PREPARACIÓN 37: 2-nitro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etan-1-ol



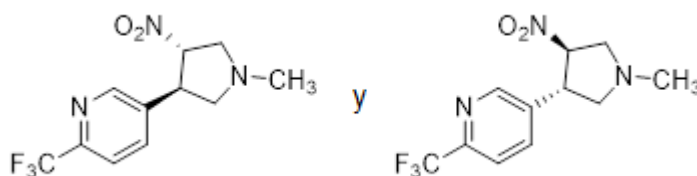
[0261] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 6-(trifluorometil)nicotinaldehído (5,05 g, 28,8 mmol) y trietilamina (4,02 mL, 28,8 mmol) se disolvió en nitrometano (37,1 mL, 681 mmol) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-5% MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (6,47 g, 95%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_8H_7F_3N_2O_3$, 237,05; encontrado, 237,1.

[0262] PREPARACIÓN 38: (*E*)-5-(2-nitrovinil)-2-(trifluorometil)piridina



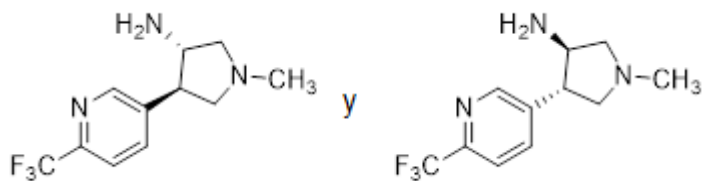
[0263] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 2-nitro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etan-1-ol (6,47 g, 27,4 mmol) se disolvió en DCM (100 mL) para proporcionar una solución amarilla. Se agregó anhídrido acético (2,59 mL, 27,4 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,167 g, 1,37 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se trató con $NaHCO_3$ ac. saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 10-20% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,74 g, 96%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_8H_5F_3N_2O_2$, 219,03; encontrado, 219,04.

[0264] PREPARACIÓN 39: *trans*-5-(1-metil-4-nitropirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)piridina



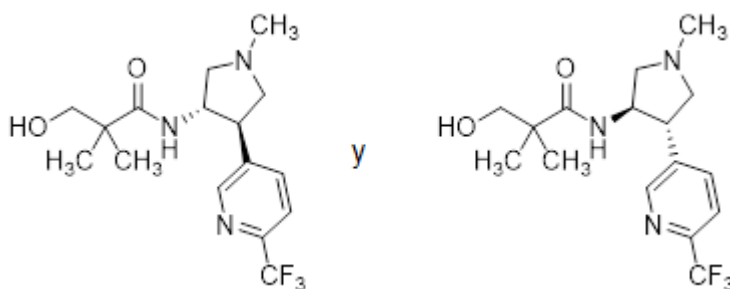
[0265] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 34, usando (*E*)-5-(2-nitrovinil)-2-(trifluorometil)piridina (5,74 g, 23,6 mmol) en lugar de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno. El producto se aisló como un jarabe tostado (5,88 g, 81%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{12}F_3N_3O_2$, 276,09; encontrado, 276,2.

[0266] PREPARACIÓN 40: *trans*-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-amina



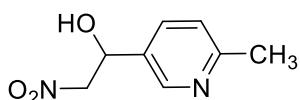
[0267] El compuesto del título (3,94 g, 75%) se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 35, usando *trans*-5-(1-metil-4-nitropirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)piridina (5,88 g, 21,4 mmol) en lugar de *trans*-3-(4-clorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{14}F_3N_3$, 246,11; encontrado, 246,1.

[0268] PREPARACIÓN 41: *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida



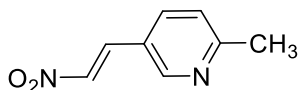
[0269] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 36, usando *trans*-1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-amina (2,0 g, 5,3 mmol) en lugar de *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina. El producto se aisló como una película parda (1,5 g, 82%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{22}F_3N_3O_2$, 346,17; encontrado, 346,5.

[0270] PREPARACIÓN 42: 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol



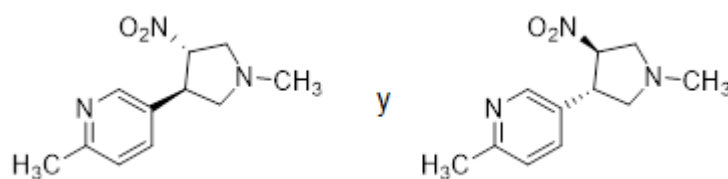
[0271] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 37, usando 6-metilnicotinaldehído (4,90 g, 40,5 mmol) y trietilamina (5,64 mL, 40,5 mmol) en nitrometano (52,1 mL, 955 mmol). El producto se aisló como un sólido blancuzco (6,1 g, 83%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_8H_{10}N_2O_3$, 183,07; encontrado, 183,01.

[0272] PREPARACIÓN 43: (*E*)-2-metil-5-(2-nitrovinil)piridina



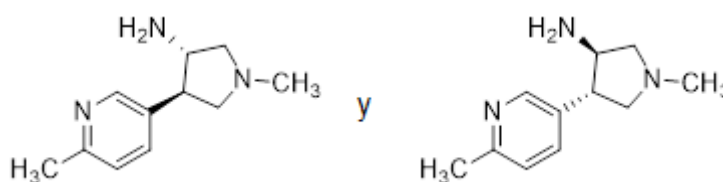
[0273] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 38, usando 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol (6,10 g, 33,5 mmol) en lugar de 2-nitro-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etan-1-ol. El producto se aisló como un sólido amarillo (4,35 g, 79%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_8H_8N_2O_2$, 165,06; encontrado, 165,1.

[0274] PREPARACIÓN 44: *trans*-2-metil-5-(1-metil-4-nitropirrolidin-3-il)piridina



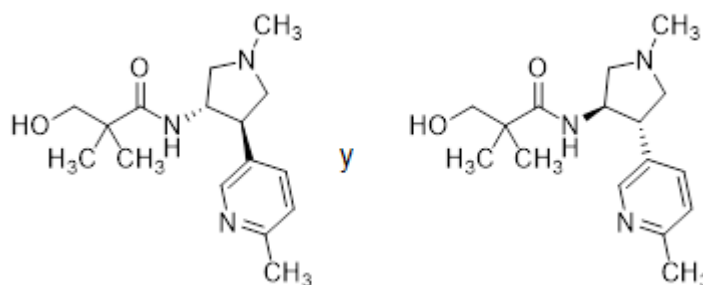
[0275] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 34, usando (*E*)-2-metil-5-(2-nitrovinil)piridina (4,35 g, 26,5 mmol) en lugar de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno. El producto se aisló como un jarabe tostado (4,23 g, 72%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_2$, 222,12; encontrado, 222,1.

[0276] PREPARACIÓN 45: *trans*-1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-amina



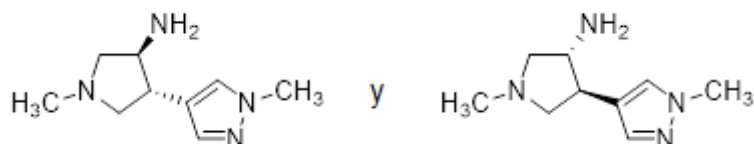
[0277] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 35, usando *trans*-2-metil-5-(1-metil-4-nitropirrolidin-3-il)piridina (4,23 g, 19,1 mmol) en lugar de *trans*-3-(4-clorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina. El producto se aisló como un jarabe tostado (2,15 g, 59%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{17}N_3$, 192,14; encontrado, 192,1.

[0278] PREPARACIÓN 46: *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida

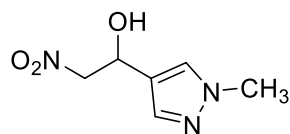


[0279] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 36, usando *trans*-1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-amina (1,02 g, 5,33 mmol) en lugar de *trans*-4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina. El producto se aisló como un jarabe tostado (1,14 g, 73%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{25}N_3O_2$, 292,19; encontrado, 292,2.

[0280] PREPARACIÓN 47: *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina

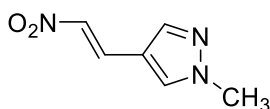


[0281] PASO A: 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-nitroetan-1-ol



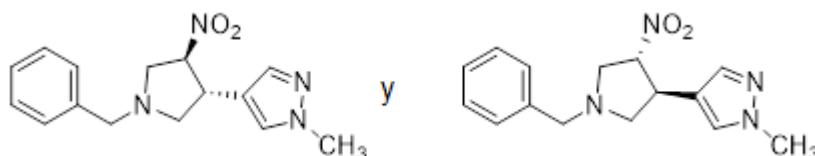
[0282] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (5,00 g, 45,4 mmol) se disolvió en nitrometano (55 mL) para proporcionar una solución de color amarillo claro. Se agregó trietilamina (6,33 mL, 45,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. El exceso de nitrometano se retiró para proporcionar el compuesto del título como un residuo bruto que se usó sin purificación adicional (7,77 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_6H_9N_3O_3$, 172,07; encontrado, 172,2.

[0283] PASO B: (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol



[0284] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-nitroetan-1-ol (7,77 g, 45,4 mmol) se disolvió en DCM (100 mL) para proporcionar una solución parda. Se agregó anhídrido acético (4,29 mL, 45,4 mmol) y DMAP (0,277 g, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl ac. saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo (6,66 g, 96%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_6H_7N_3O_2$, 154,05; encontrado, 154,2.

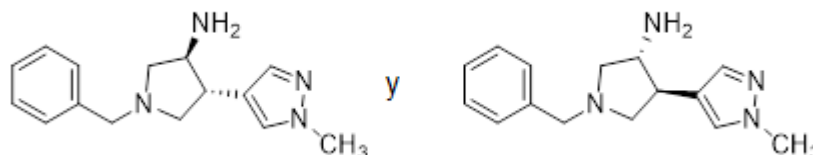
[0285] PASO C: 4-(*trans*-1-bencil-4-nitropirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol



[0286] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinó (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol (3,00 g, 19,6 mmol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (7,07 g, 29,8 mmol) en DCM (35 mL) para dar una solución tostada. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó TFA (0,150 mL, 1,96 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se

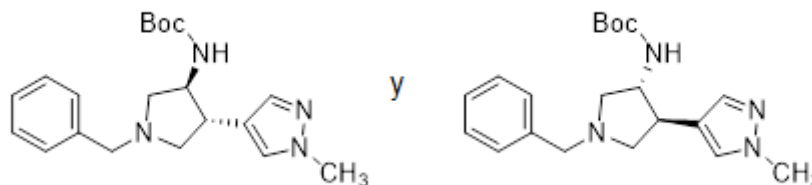
concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC Método A para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (0,862 g, 15%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}N_4O_2$ 287,15; encontrado, 287,4.

[0287] PASO D: *trans*-1-bencil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina



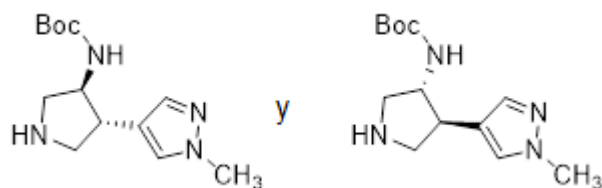
[0288] En un matraz de fondo redondo de 125 mL, una suspensión gris de 4-(*trans*-1-bencil-4-nitropirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol (0,862 g, 3,01 mmol) y polvo de zinc (1,575 g, 24,08 mmol) en metanol (8 mL) y ácido acético (8 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en DCM, se neutralizó con hidróxido de amonio acuoso y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 30 g) eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en DCM. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,772 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{20}N_4$, 257,18; encontrado, 257,3.

[0289] PASO E: (*trans*-1-bencil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



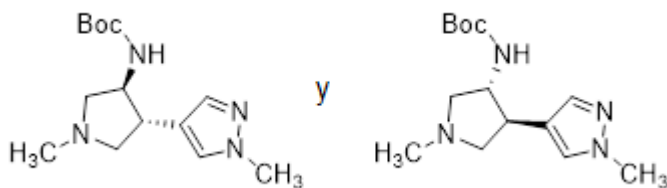
[0290] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, *trans*-1-bencil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina (0,772 g, 3,01 mmol) y di-*terc*-butil dicarbonato (0,657 g, 3,01 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) para proporcionar una solución tostada. Se agregó trietilamina (0,629 mL, 4,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (1,073 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{28}N_4O_2$, 357,23; encontrado, 357,4.

[0291] PASO F: (*trans*-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



[0292] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, (*trans*-1-bencil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,073 g, 3,01 mmol) se disolvió en metanol (50 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se trató con formiato de amonio (0,949 g, 15,0 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 0,128 g, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó más formiato de amonio (0,949 g, 15,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido púrpura (0,802 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{22}N_4O_2$ 267,18; encontrado, 267,3.

[0293] PASO G: (*trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



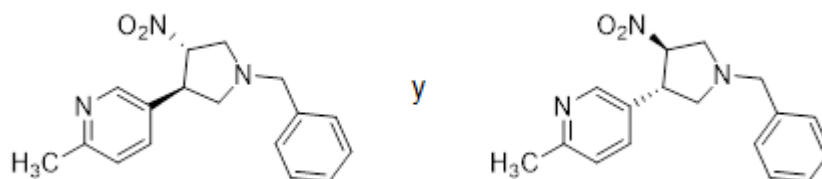
[0294] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, (*trans*-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,802 g, 3,01 mmol) y formaldehído (37% ac, 0,658 mL, 8,43 mmol) se disolvió en metanol (30 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se trató con $NaBH_4$ (0,342 g, 9,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 30 g) eluyendo con un gradiente de 0%-5% metanol en DCM. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película tostada (0,544 g, 64%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{24}N_4O_2$, 281,20; encontrado $[M-55]$, 225,2.

[0295] PASO H: *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina

[0296] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una solución de (*trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,544 g, 1,94 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con HCl (4 M en dioxano, 1,94 mL, 7,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a sequedad para proporcionar una sal de HCl del

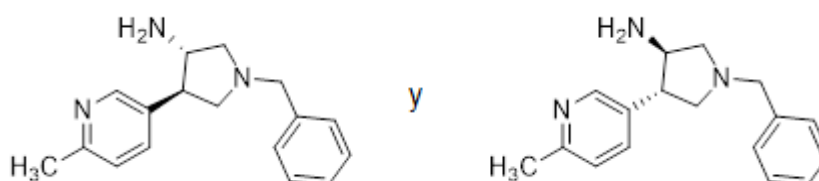
compuesto del título (0,433 g, cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_{16}N_4$, 181,14; encontrado, 181,2.

[0297] PREPARACIÓN 48: *trans*-5-(1-bencil-4-nitropirrolidin-3-il)-2-metilpiridina



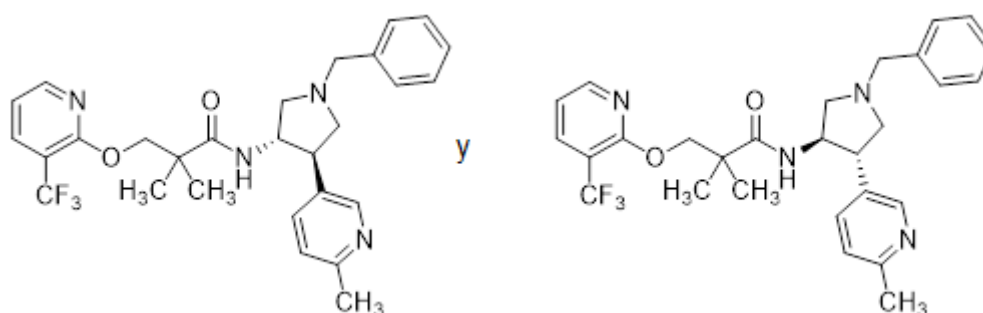
[0298] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinó (*E*)-2-metil-5-(2-nitrovinil)piridina (2,50 g, 15,2 mmol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (5,50 g, 23,1 mmol) en DCM (30 mL) para dar una solución tostada. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó TFA (0,117 mL, 1,52 mmol). Luego de agitarse durante 30 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (4,47 g, 99%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{19}N_3O_2$, 298,15; encontrado, 298,3.

[0299] PREPARACIÓN 49: *trans*-1-bencil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-amina



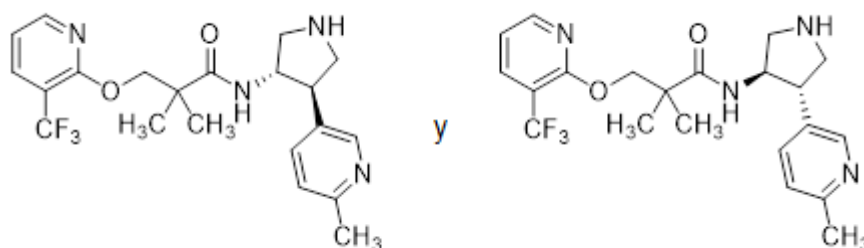
[0300] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 35, usando *trans*-5-(1-bencil-4-nitropirrolidin-3-il)-2-metilpiridina (4,47 g, 15,03 mmol) en lugar de *trans*-3-(4-clorofenil)-1-metil-4-nitropirrolidina. El producto se aisló como un jarabe amarillo claro (1,47 g, 37%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{21}N_3$, 268,17; encontrado, 268,3.

[0301] PREPARACIÓN 50: *trans*-*N*-(1-bencil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



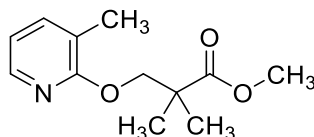
[0302] En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinó ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,150 g, 0,422 mmol), *trans*-1-bencil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-amina (0,113 g, 0,422 mmol), HATU (0,192 g, 0,506 mmol) y DIPEA (0,220 mL, 1,265 mmol) en DMF (6 mL) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 40 g) eluyendo con un gradiente de 30-90% hexanos en EtOAc. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 69%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₁F₃N₄O₂, 513,24; encontrado, 513,6.

[0303] PREPARACIÓN 51: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0304] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, *trans*-*N*-(1-bencil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (0,15 g, 0,29 mmol) se disolvió en metanol (8 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó formiato de amonio (0,092 g, 1,5 mmol) y paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 0,012 g, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C en nitrógeno durante 1 hora y luego se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (0,108 g, 87%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅F₃N₄O₂, 423,19; encontrado, 423,5.

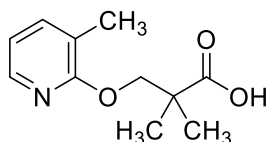
[0305] PREPARACIÓN 52: 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato de metilo (Procedimiento alternativo)



[0306] 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2,97 g, 22,5 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 1,12 g, 28,1 mmol). Luego de la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó 2-fluoro-3-metilpiridina (2,08 g, 18,7 mmol). Luego de completarse la reacción, la mezcla se trató con NH₄Cl

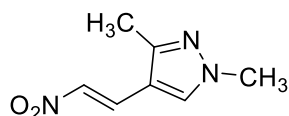
ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% EtOAc en heptanos. Las fracciones que contienen producto se evaporaron para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (0,77 g, 18%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 224,13; encontrado, 224,2.

[0307] PREPARACIÓN 53: Ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico



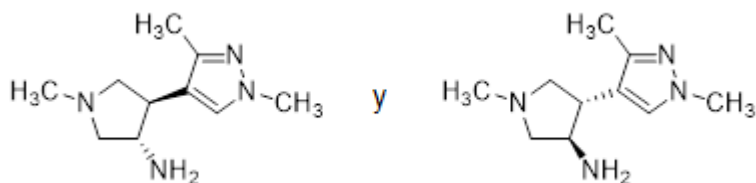
[0308] 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato de metilo (0,77 g, 3,45 mmol) se disolvió en dioxano (14 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó hidróxido de litio (2 M, 6,90 mL, 13,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar la sal de litio del compuesto del título como un sólido blanco (1,04 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 210,11; encontrado, 210,2.

[0309] PREPARACIÓN 54: (*E*)-1,3-dimetil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol



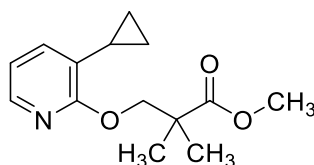
[0310] A una solución de 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 8,06 mmol) en nitrometano (35 mL) se agregó acetato de amonio (0,155 g, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El exceso de nitrometano se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 40 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,31 g, 97%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 168,08; encontrado, 168,2.

[0311] PREPARACIÓN 55: *trans*-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina



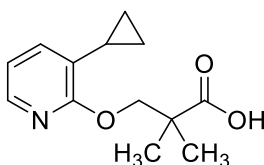
[0312] Una sal de HCl del compuesto del título (0,274 g) se preparó de modo similar a los PASOS C-H de la PREPARACIÓN 47, usando (*E*)-1,3-dimetil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol (1,31 g, 7,84 mmol) en lugar de (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4$, 195,16; encontrado, 195,2.

[0313] PREPARACIÓN 56: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



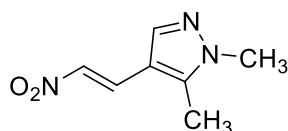
[0314] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 52, usando 3-ciclopropil-3-fluoropiridina (2,00 g, 14,6 mmol) en lugar de 2-fluoro-3-metilpiridina. El producto se aisló como un aceite pardo (3,63 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional.

[0315] PREPARACIÓN 57: ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico



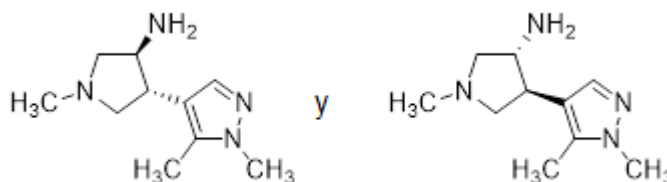
[0316] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,63 g, 14,6 mmol) e hidróxido de litio ac. 2 M (29,2 mL, 58,3 mmol) se combinaron en dioxano (50 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se acidificó hasta pH 5 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (3,43 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₇NO₃, 236,13; encontrado, 236,2.

[0317] PREPARACIÓN 58: (E)-1,5-dimetil-4-(2-nitrovinil)-1H-pirazol



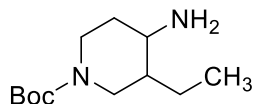
[0318] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 54, usando 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,83 g, 6,7 mmol) en lugar de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído. El producto se aisló como aceite incoloro (1,118 g, cuantitativo asumido). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₇H₉N₃O₂ 168,08; encontrado, 168,2.

[0319] PREPARACIÓN 59: *trans*-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina



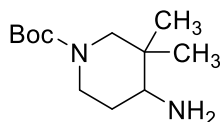
[0320] Una sal de HCl del compuesto del título (0,629 g) se preparó de modo similar a los PASOS C-H de la PREPARACIÓN 47, usando (*E*)-1,5-dimetil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol (1,118 g, 6,69 mmol) en lugar de (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)-1*H*-pirazol. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{18}N_4$, 195,16; encontrado, 195,2.

[0321] PREPARACIÓN 60: 4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



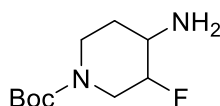
[0322] Una solución de 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,40 mmol) y formiato de amonio (1,11 g, 17,6 mmol) en metanol (30 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,140 g, 0,132 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (0,962 g, 96%) que se usó sin purificación adicional.

[0323] PREPARACIÓN 61: 4-amino-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

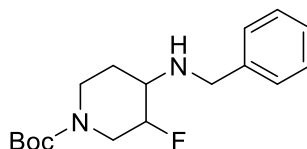


[0324] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 60, usando 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,40 mmol) en lugar de 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. El producto se usó sin purificación adicional (0,998 g, 99%).

[0325] PREPARACIÓN 62: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



[0326] PASO A: 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



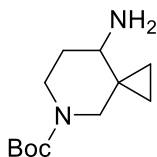
[0327] Una solución incolora de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,05 g, 4,83 mmol) y fenilmetanamina (0,581 mL, 5,32 mmol) en DCM (20 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,537 g, 7,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se trató con NaHCO_3 ac. saturado, se neutralizó con NaCO_3 , y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (1,49 g, cuantitativo)

que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}FN_2O_2$, 309,20; encontrado $[M-55]$, 253,2.

[0328] PASO B: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

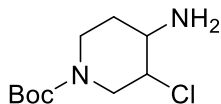
[0329] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 60, usando 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,49 g, 4,83 mmol) en lugar de 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se aisló como un sólido blanco (1,05 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{19}FN_2O_2$, 219,15; encontrado $[M-terc-butoxi]$, 145,1.

[0330] PREPARACIÓN 63: 8-amino-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo



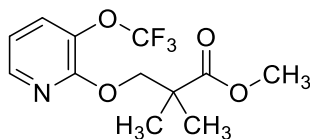
[0331] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 60, usando 8-oxo-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,44 mmol) en lugar de 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se aisló como un sólido blanco (0,226 g, 22%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_2$, 227,32; encontrado $[M-55]$, 171,2.

[0332] PREPARACIÓN 64: 4-amino-3-cloropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0333] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 62, usando 3-cloro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,28 mmol) en lugar de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se aisló como un sólido blanco (1,005 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{19}ClN_2O_2$, 235,12; encontrado $[M-55]$, 179,1.

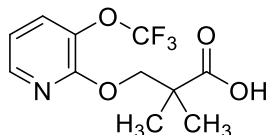
[0334] PREPARACIÓN 65: 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoato de metilo



[0335] A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5,02 g, 38,0 mmol) en DMF (6 mL) se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 2,02 g, 50,6 mmol). Luego de la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó 2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina (5,00 g, 25,3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, y luego se concentró hasta 1/3 volumen, se trató con NH_4Cl ac. saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$,

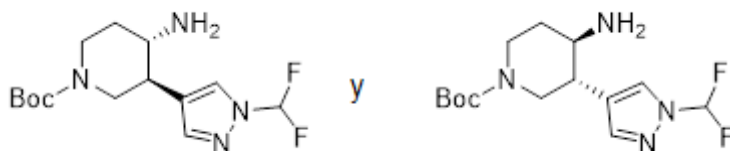
se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite tostado (7,42 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{14}F_3NO_4$, 294,09; encontrado, 294,3.

[0336] PREPARACIÓN 66: ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico

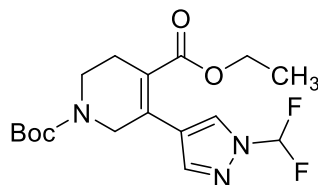


[0337] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoato de metilo (6,89 g, 23,5 mmol) e hidróxido de litio (2 M, 47,0 mL, 94 mmol) se combinaron en dioxano (50 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró hasta 1/3 volumen, se acidificó con HCl ac. 1 N, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 120 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto como un aceite incoloro (3,17 g, 48%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO_4$, 280,07; encontrado, 280,13.

[0338] PREPARACIÓN 67: 4-amino-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



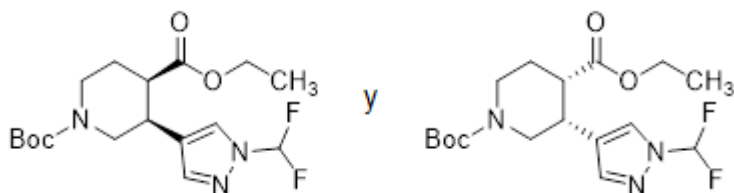
[0339] PASO A: 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1,4(2H)-dicarboxilato



[0340] En un matraz de fondo redondo de 125 mL, RuPhos Pd G3 (0,143 g, 0,171 mmol), carbonato de cesio (2,225 g, 6,83 mmol), 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1,4(2H)-dicarboxilato (1,548 g, 3,41 mmol), y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,10 mmol) se combinaron en dioxano (20,09 mL) para proporcionar una solución anaranjada. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, que luego se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se diluyó posteriormente con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por

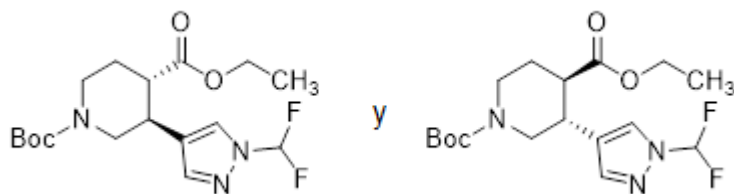
cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 40 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe amarillo (1,16 g, 91%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_4$, 372,17; encontrado, 372,4.

[0341] PASO B: *cis*-1-(*terc*-butil) 4-etil 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato



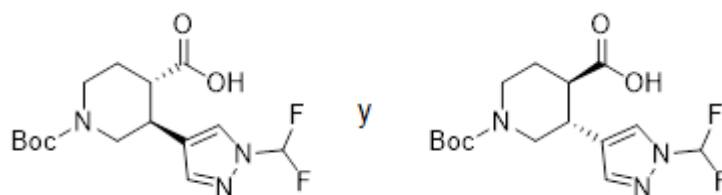
[0342] Una mezcla de 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato (1,16 g, 3,12 mmol), dihidroxipaladio sobre carbono (20 % en peso, 0,219 g, 0,312 mmol), y formiato de amonio (0,788 g, 12,5 mmol) se combinó en etanol (31,2 mL) para proporcionar una suspensión negra. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche y luego se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,145 g, 98%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}F_2N_3O_4$, 374,19; encontrado $[M-55]$, 318,2.

[0343] PASO C: *trans*-1-(*terc*-butil) 4-etil 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato



[0344] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, metal de sodio (0,141 g, 6,13 mmol) se agitó en etanol (18,4 mL) en atmósfera de nitrógeno hasta que el metal desapareció. La solución se transfirió a un matraz que contenía una solución de *cis*-1-(*terc*-butil) 4-etil 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato (1,145 g, 3,07 mmol) en etanol (12,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se trató con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (1,145 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}F_2N_3O_4$, 374,19; encontrado $[M-55]$, 318,2.

[0345] PASO D: *trans*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-4-dicarboxilato

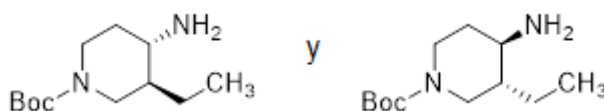


[0346] A una solución parda de *trans*-1-(*tert*-butil) 4-etil 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,4-dicarboxilato (1,145 g, 3,07 mmol) en etanol (8 mL) se agregó hidróxido de sodio (10 M, 0,737 mL, 7,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora, y luego se acidificó hasta pH 5 con HCl ac 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe tostado (1,06 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁F₂N₃O₄, 346,16; encontrado, 346,3.

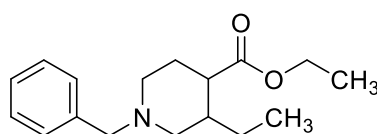
[0347] PASO E: 4-amino-3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo

[0348] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, ácido *trans*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-4-carboxílico (1,06 g, 3,07 mmol), fosforazidita de difenilo (1,00 mL, 4,91 mmol), y trietilamina (0,642 mL, 4,61 mmol) se combinaron en tolueno (18 mL) para proporcionar una solución parda. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de sodio (10 M, 3,07 mL, 30,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 60 g) eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (0,56 g, 58%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂F₂N₄O₂, 317,18; encontrado [M-55], 261,2.

[0349] PREPARACIÓN 68: *trans*-4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



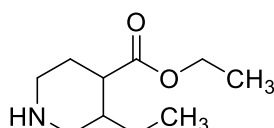
[0350] PASO A: 1-bencil-3-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo



[0351] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una suspensión gris de yoduro de cobre(I) (3,14 g, 16,5 mmol) en dietil éter (15 mL) se enfrió hasta -40°C (hielo seco en acetonitrilo). Se

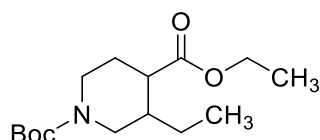
agregó bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 46,9 mL, 46,9 mmol) gota a gota. Luego de agitarse durante 30 minutos, se agregó una solución de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de etilo (2,02 g, 8,23 mmol) en dietil éter (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 6 horas y luego se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% EtOAc en heptanos. Las fracciones se recogieron para proporcionar un jarabe incoloro, que se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 60 g) eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (1,21 g, 53%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₅NO₂, 276,20; encontrado, 276,3.

[0352] PASO B: 3-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo



[0353] Una suspensión negra de 1-bencil-3-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (1,21 g, 4,39 mmol) y dihidroxipaladio sobre carbono (20 % en peso, 0,309 g, 0,439 mmol) en THF (20 mL) y etanol (20 mL) se evacuó y volvió a llenar con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (globo) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (0,814 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₉NO₂, 186,15; encontrado, 186,3.

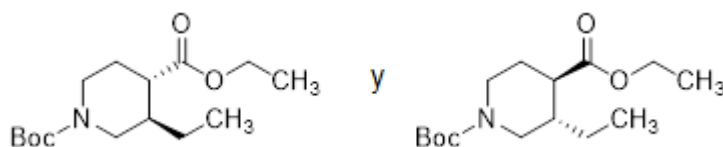
[0354] PASO C: 1-(*terc*-butil) 4-etil 3-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato



[0355] Una solución incolora de 3-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (0,814 g, 4,39 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,102 g, 5,05 mmol) y trietilamina (0,918 mL, 6,59 mmol) en DCM (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (1,25 g,

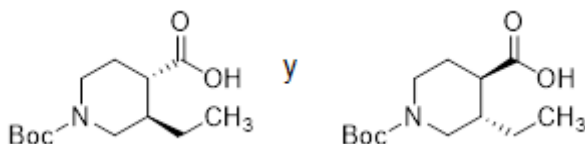
cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{27}NO_4$, 286,20; encontrado $[M-Boc]$, 186,0.

[0356] PASO D: 1-(*tert*-butil) *trans*-4-etil 3-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato



[0357] A una solución de incolora de 1-(*tert*-butil) 4-etil 3-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato (1,25 g, 4,39 mmol) en etanol (17,6 mL) se agregó una solución recién hecha de metal de sodio (0,202 g, 8,78 mmol) en etanol (26,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un jarabe tostado (1,25 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional.

[0358] PASO E: ácido *trans*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etilpiperidina-4-carboxílico

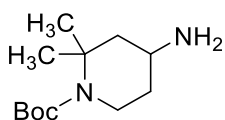


[0359] Una solución parda de 1-(*tert*-butil) *trans*-4-etil 3-etilpiperidina-1,4-dicarboxilato (1,25 g, 4,39 mmol) e hidróxido de litio (2 M, 8,78 mL, 17,6 mmol) en dioxano (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 5 con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (1,05 g, 93%) que se usó sin purificación adicional.

[0360] PASO F: *trans*-4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

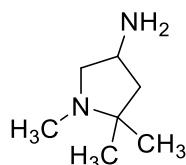
[0361] Una solución parda de ácido *trans*-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etilpiperidina-4-carboxílico (1,05 g, 4,08 mmol), fosforoazidita de difenilo (1,33 mL, 6,53 mmol) y trietilamina (0,853 mL, 6,12 mmol) en tolueno (27,2 mL) se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó hidróxido de sodio (10 M, 4,08 mL, 40,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo claro (0,622 g, 67%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{24}N_2O_2$, 229,19; encontrado, 229,2.

[0362] PREPARACIÓN 69: 4-amino-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



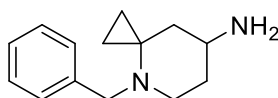
[0363] Una solución incolora de 2,2-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,40 mmol) y formiato de amonio (1,11 g, 17,6 mmol) en metanol (29,3 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se trató con paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,140 g, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó extra formiato de amonio (1,11 g, 17,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,00 g cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{24}N_2O_2$, 229,19; encontrado $[M-55]$, 173,1.

[0364] PREPARACIÓN 70: 1,5,5-trimetilpirrolidin-3-amina



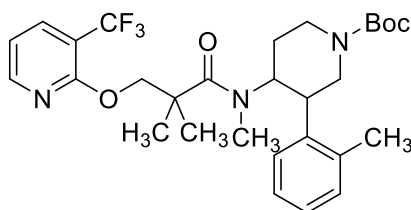
[0365] Una suspensión negra de 1,5,5-trimetilpirrolidin-3-ona (1,00 g, 7,86 mmol), formiato de amonio (1,983 g, 31,4 mmol), y paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,251 g, 0,236 mmol) en metanol (52,4 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe amarillo (0,63 g, 62%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_7H_{16}N_2$, 129,14; encontrado, 129,1.

[0366] PREPARACIÓN 71: 4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-amina

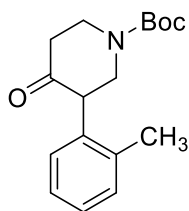


[0367] Una solución amarilla de 4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-ona (0,690 g, 3,20 mmol), acetato de amonio (1,235 g, 16,02 mmol), y cianoborohidruro de sodio (0,060 g, 0,96 mmol) en metanol (21,4 mL) se calentó a reflujo durante 64 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH 40 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película parda (0,308 g, 44%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{20}N_2$, 217,17; encontrado, 217,2.

[0368] PREPARACIÓN 72: 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

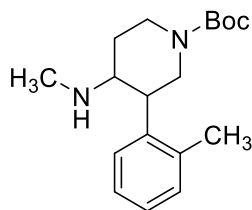


[0369] PASO A: 4-oxo-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



[0370] Un vial de vidrio se purgó con nitrógeno y se cargó con THF anhidro (6,3 mL), diacetoxipaladio (28,2 mg, 0,125 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (362 mg, 3,76 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos hasta que se disolvió el *tert*-butóxido de sodio. Se agregó tri-*tert*-butilfosfina (1,0 M en tolueno, 251 μ L, 0,251 mmol), 1-bromo-2-metilbenceno (332 μ L, 2,76 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 45-50°C durante un período de 4 horas y luego se vertió en NaHCO₃ ac. saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 15-100% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (172 mg, 24%).

[0371] PASO B: 4-(metilamino)-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



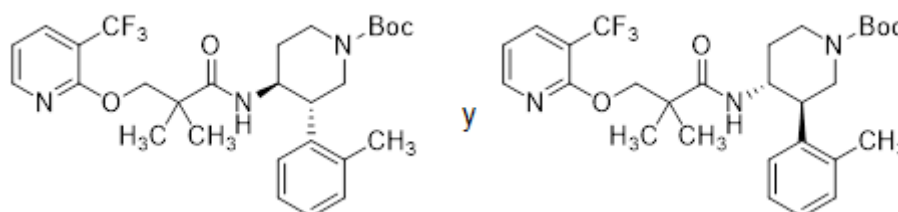
[0372] Una mezcla de 4-oxo-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,933 mmol), metanamina (33% en EtOH, 134 μ L, 1,07 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (989 mg, 4,67 mmol) en DCM (4,7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc (15 mL) seguido por NaHCO₃ ac. saturado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (260 mg, 92%) que se usó directamente sin purificación adicional.

[0373] PASO C: 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

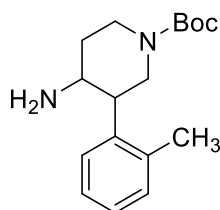
[0374] A una solución de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (73,5 mg, 0,279 mmol) y HATU (106 mg, 0,279 mmol) en DMF (1,4 mL) se agregó DIPEA (146 μ L, 0,838 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se agregó 4-(metilamino)-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,279 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite pardo claro (17 mg, 9,2 %). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{38}F_3N_3O_4$, 550,28; encontrado, 550,1.

[0375] PREPARACIÓN 73: 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-(o-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo



[0376] PASO A: 4-amino-3-(o-tolil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

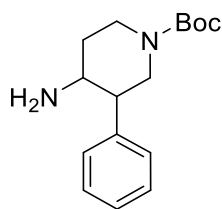


[0377] Se agregó cianotrihidroborato de sodio (36,9 mg, 0,587 mmol) en 2 porciones a intervalos de 10 minutos a una solución de 4-oxo-3-(o-tolil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,587 mmol) y acetato de amonio (453 mg, 5,87 mmol) en metanol seco (3,0 mL). La reacción se inactivó posteriormente con $NaHCO_3$ ac. saturado (5,0 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se retiró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (175 mg, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional.

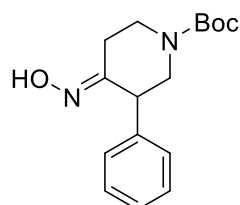
[0378] PASO B: 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-(o-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

[0379] A una solución de HATU (79 mg, 0,21 mmol), ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (54,4 mg, 0,207 mmol) en DMF (1,0 mL) se agregó DIPEA (108 μ L, 0,620 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó 4-amino-3-(o-tolil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (34 mg, 31%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{36}F_3N_3O_4$, 536,27; encontrado, 536,1.

[0380] PREPARACIÓN 74: 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0381] PASO A: (*E*)-4-(hidroxiimino)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

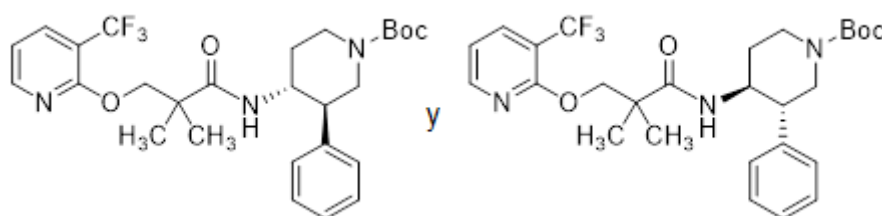


[0382] A una mezcla de 4-oxo-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 4,00 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (420 mg, 6,04 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó NaOAc (700 mg, 8,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 95%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 291,17; encontrado, 291,2.

[0383] PASO B: 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0384] A una mezcla de (*E*)-4-(hidroxiimino)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2,41 mmol) en 1:1 THF/EtOH (25 mL) se agregó Raney Nickel (0,2 g). Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó en H_2 (60 psi) a 70°C durante 24 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®, que se enjuagó con EtOAc. El filtrado se secó Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 87%) que se usó sin purificación adicional (77% pureza). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, 277,19; encontrado $[\text{M}-t\text{-Bu}]$, 221,1.

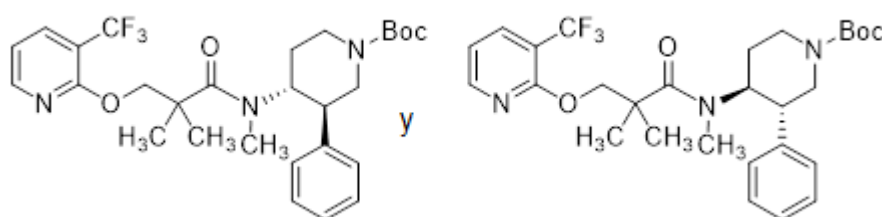
[0385] PREPARACIÓN 75: 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo



[0386] A una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (300 mg, 1,14 mmol) y 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 1,376 mmol) en DMF (10 mL) se agregó HATU (650 mg, 1,71 mmol) y DIPEA (442 mg, 3,42 mmol) a 25°C en nitrógeno.

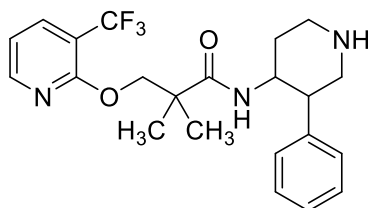
La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 μ m, 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 60-80% ACN en agua (que contenía 0,05% HCl) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 38%) como un sólido amarillo claro (94% pureza). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_3O_4$, 522,26; encontrado, 522,0.

[0387] PREPARACIÓN 76: 3-fenil-4-(N,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

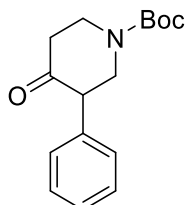


[0388] A una solución de 4-((2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)-2-piridil)oxi) propanoil)amino)-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (50 mg, 95 μ mol) en DCM (2 mL) se agregó MeI (1,0 g, 7,05 mmol) a temperatura ambiente. Se agregó NaH (60 % en peso, 11,4 mg, 285 μ mol) a la mezcla y se agitó durante la noche. La mezcla se agregó a salmuera, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por TLC preparativa usando 3:1 éter de petróleo/EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (35 mg, 69%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_3O_4$, 536,27; encontrado, 536,3.

[0389] PREPARACIÓN 77: 2,2-dimetil-N-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

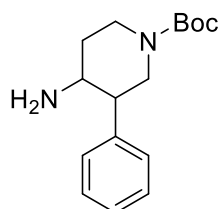


[0390] PASO A: 4-oxo-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



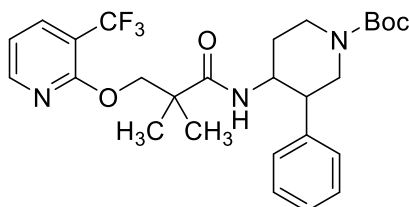
[0391] Un vial de vidrio se purgó con nitrógeno y se cargó con THF anhidro (10 mL), diacetoxipaladio (0,056 g, 0,251 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,724 g, 7,53 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos hasta que se disolvió el *tert*-butóxido de sodio. Se agregó tri-*tert*-butilfosfina (50 % en peso en tolueno, 0,239 mL, 0,502 mmol), bromobenceno (0,579 mL, 5,27 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 5,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 45-50°C durante 4 horas y luego se vertió en NaHCO₃ ac. saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (8 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con un gradiente de 10-100% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (570 mg, 41%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₁NO₃, 276,34; encontrado [M-55], 220,1.

[0392] PASO B: 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



[0393] Se agregó cianotrihidroborato de sodio (103 mg, 1,64 mmol) en 2 porciones a intervalos de 10 minutos a una solución de 4-oxo-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 1,56 mmol) y acetato de amonio (1204 mg, 15,62 mmol) en metanol seco (7,8 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado (5,0 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se retiró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (420 mg, 97 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₄N₂O₂, 277,34; encontrado [M-55], 221,1.

[0394] PASO C: 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



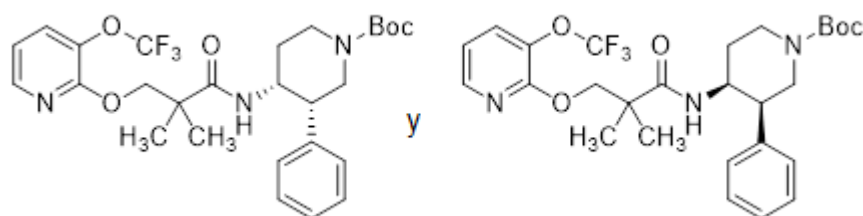
[0395] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 75, usando una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans* de 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato *tert*-butilo (150 mg, 0,543 mmol, 1 eq). El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar

el compuesto del título como un aceite incoloro (102 mg, 30%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_3O_4$, 522,25; encontrado, 522,1.

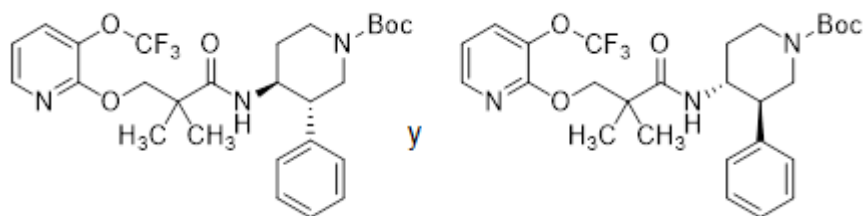
[0396] PASO D: 2,2-dimetil-N-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0397] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 162, usando 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (102 mg, 0,162 mmol, 1 eq) en lugar de 3-fenil-4-(N,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo. El solvente se retiró para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título (87 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}F_3N_3O_2$, 422,20; encontrado, 422,1.

[0398] PREPARACIÓN 78: *cis*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

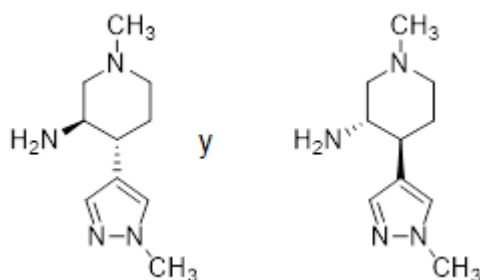


[0399] PREPARACIÓN 79: *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

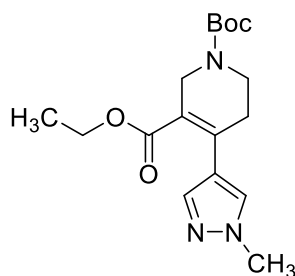


[0400] A una solución de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (152 mg, 0,543 mmol) y HATU (206 mg, 0,543 mmol) en DMF (5427 μ L) se agregó DIPEA (284 μ L, 1,628 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos luego de lo que se agregó 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,543 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el estereoisómero *cis* y estereoisómero *trans* del título como aceites incoloros. El pico mayor se asignó arbitrariamente para que fuera el estereoisómero *cis* (52 mg, 18%) y el pico menor se asignó arbitrariamente para que fuera el estereoisómero *trans* (44 mg, 15%). Pico mayor: ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_5$, 538,25; encontrado, 538,1. Pico menor: ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_5$, 538,25; encontrado, 538,1.

[0401] PREPARACIÓN 80: *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-amina

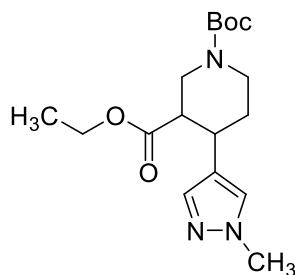


[0402] PASO A: 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato



[0403] A un matraz de fondo redondo que contiene 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (45,0 g, 112 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (27,85 g, 133,9 mmol), K_3PO_4 (59,20 g, 278,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (8,16 g, 11,2 mmol) se agregó dioxano (500 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas en nitrógeno y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (42,7 g, 97%) como un aceite rojo (85% pureza). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}N_3O_4$, 336,19; encontrado $[M-55]$, 280,0.

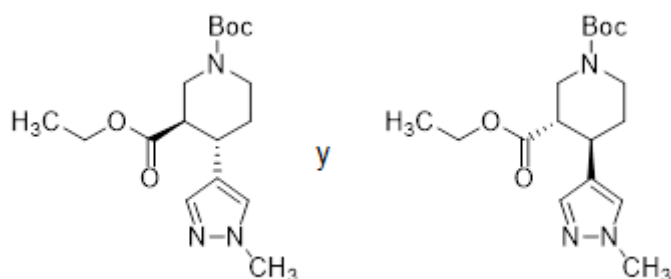
[0404] PASO B: 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato



[0405] A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (30,0 g, 89,4 mmol) en MeOH (400 mL) se agregó Mg (13,05 g, 536,7 mmol). La suspensión se agitó a 15°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1M y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de

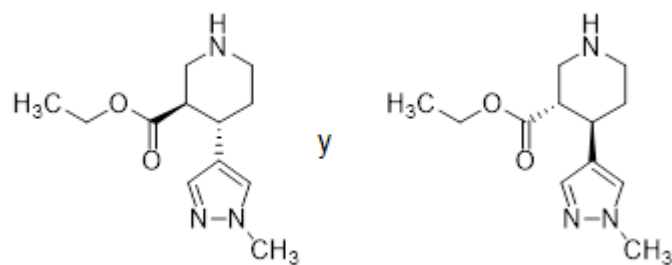
sílice ultrarrápida automatizada (columna de 120 g) eluyendo con un gradiente de 0-60% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (27 g, 93%, *cis:trans* = 1,8:1). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_4$, 338,21; encontrado $[M-55]$, 282,0.

[0406] PASO C: 1-(*terc*-butil) *trans*-3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato



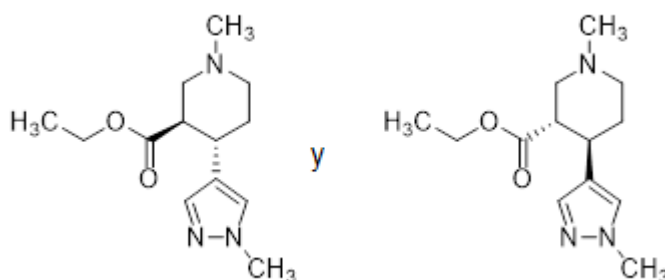
[0407] Una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato (mezcla de isómeros *cis* y *trans*, 10,0 g, 29,6 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una solución de EtONa en etanol (6,5 M, 10 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas y luego se diluyó con EtOAc y NH_4Cl ac. saturado. La capa orgánica se separó y secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 120 g) eluyendo con un gradiente de 0-1% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (3,5 g, 35%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_4$, 338,21; encontrado $[M-55]$, 282,0.

[0408] PASO D: *trans*-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de etilo



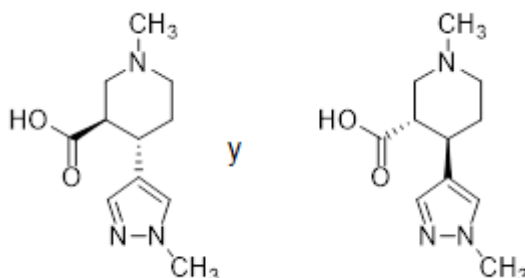
[0409] A un matraz de fondo redondo que contenía 1-(*terc*-butil) *trans*-3-etil 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato (3,50 g, 10,4 mmol) en DCM (50 mL) se agregó TFA (23,10 g, 202,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. La sal de TFA resultante del producto bruto se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se trató con Na_2CO_3 ac. saturado para ajustar su pH a 9-10 y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo claro (1,35 g, 56%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{19}N_3O_2$, 238,16; encontrado, 238,0.

[0410] PASO E: *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de etilo



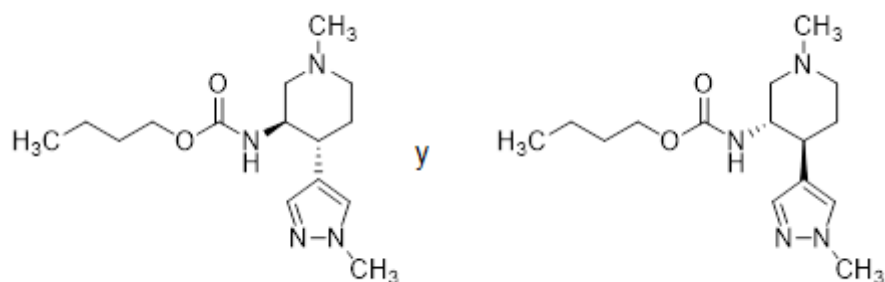
[0411] A un matraz de fondo redondo que contenía *trans*-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de etilo (1,35 g, 5,69 mmol) en DCE (10 mL) se agregó formaldehído (40 % ac., 1,71 g, 22,8 mmol) y NaBH(OAc)₃ (4,82 g, 22,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con agua y Na₂CO₃ ac. saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Synergi Max-RP 10 µm, 50 mm ID x 250 mm) eluyendo con un gradiente de 1-30% ACN en agua (que contenía 0,1% TFA). La sal de TFA resultante se basificó con Na₂CO₃ ac., se extrajo con EtOAc, se secó y concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,0 g, 83%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₁N₃O₂, 252,17; encontrado, 252,2.

[0412] PASO F: ácido *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxílico



[0413] A una solución de *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,99 mmol) en THF (6 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (150,3 mg, 3,58 mmol) y agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas y luego se lavó con MTBE (3 x 3 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl ac. 1M hasta pH 6-7 y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (con LiCl) como un sólido blanco (620 mg). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₇N₃O₂, 224,14; encontrado, 224,1.

[0414] PASO G: (*trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de butilo

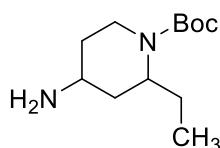


[0415] Una mezcla de ácido *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-3-carboxílico (200 mg, 0,896 mmol), Et₃N (272 mg, 2,69 mmol) y fosforazidita de difenilo (493 mg, 1,79 mmol) en *n*-BuOH (2 mL) se calentó a 110°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 µm, 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 24-54% ACN en agua (que contenía 0,05% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (120 mg, 23%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₆N₄O₂, 295,21; encontrado, 295,2.

[0416] PASO H: *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-amina

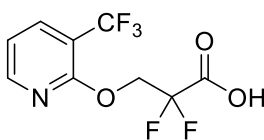
[0417] A un matraz de fondo redondo que contenía (*trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de butilo (100 mg, 0,340 mmol) en etilenglicol dimetil éter (1 mL) se agregó KOH (57,2 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el concentrado resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 4 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (55 mg, 81%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₈N₄, 195,16; encontrado, 195,2.

[0418] PREPARACIÓN 81: 4-amino-2-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



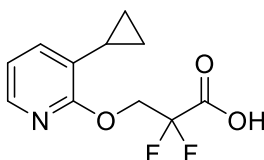
[0419] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 70, usando 2-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,40 mmol, 1 eq) en lugar de 1,5,5-trimetilpirrolidin-3-ona para proporcionar un sólido blanco (1,005 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₂₄N₂O₂, 229,19; encontrado [M-72], 155,7.

[0420] PREPARACIÓN 82: ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico



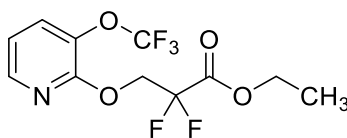
[0421] A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (0,336 g, 2,18 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaH (60 % en peso, 0,145 g, 3,63 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregó 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (0,300 g, 1,817 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se trató con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se concentró y el residuo se volvió a disolver en etanol. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (0,407 g, 83%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_6F_5NO_3$, 272,03; encontrado, 272,1.

[0422] PREPARACIÓN 83: ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico



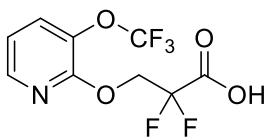
[0423] A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (0,405 g, 2,62 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaH (60 % en peso, 0,131 g, 3,28 mmol). Luego de agitarse durante 1 hora, se agregó 3-ciclopropil-2-fluoropiridina (0,300 g, 2,19 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se trató con HCl ac. diluido hasta pH 5 y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se concentró y el residuo se volvió a disolver en EtOH/EtOAc (3:1) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un jarabe pardo (0,527 g, 99%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{11}F_2NO_3$, 244,08; encontrado, 244,2.

[0424] PREPARACIÓN 84: 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoato de etilo



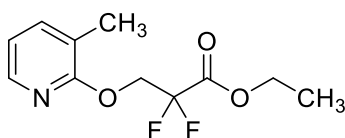
[0425] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanolato de etilo (0,468 g, 3,04 mmol) se disolvió en DMF (8 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó NaH (60 % en peso, 91 mg, 3,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se agregó 2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina (0,500 g, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche, y luego se retiró del calor, se trató con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite incoloro (0,797 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_{10}F_5NO_4$, 316,06; encontrado, 316,3.

[0426] PREPARACIÓN 85: ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico



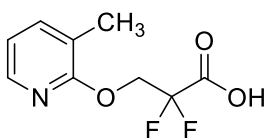
[0427] Una solución de 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoato de etilo (0,797 g, 2,53 mmol) y LiOH (2M ac., 5,06 mL, 10,1 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató luego con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un jarabe pardo (0,726 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₉H₆F₅NO₄, 288,03; encontrado, 288,2.

[0428] PREPARACIÓN 86: 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato de etilo



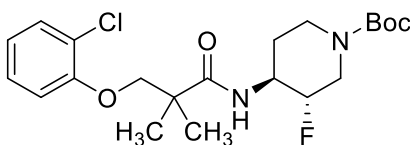
[0429] A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (0,458 g, 2,97 mmol) en DMF (8 mL) se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 0,097 g, 4,0 mmol). Luego de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente se agregó 2-fluoro-3-metilpiridina (0,300 g, 2,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se trató con HCl ac. diluido y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite incoloro (0,662 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₃F₂NO₃, 246,09; encontrado, 246,2.

[0430] PREPARACIÓN 87: ácido 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico



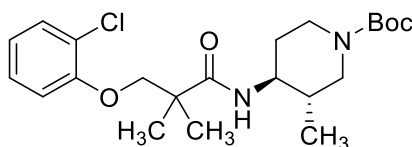
[0431] Una solución de 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoato de etilo (0,662 g, 2,70 mmol) y LiOH (2M ac., 5,40 mL, 10,8 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató luego con HCl ac. diluido hasta pH 5 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite incoloro (0,23 g, 39%) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₉H₉F₂NO₃, 218,06; encontrado, 218,2.

[0432] PREPARACIÓN 88: (3S,4S)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



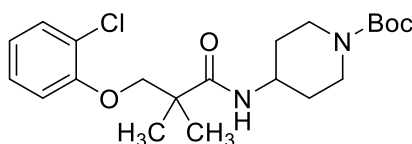
[0433] Una solución de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (69 mg, 0,30 mmol), (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,392 mmol), HATU (152 mg, 0,392 mmol) y trietilamina (168 μ L, 1,21 mmol) en THF (1,51 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, 73%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{30}ClFN_2O_4$, 429,20; encontrado, 429,4.

[0434] PREPARACIÓN 89: (3S,4S)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



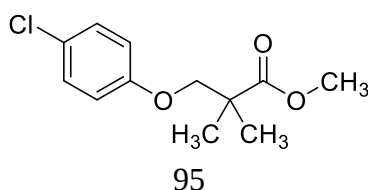
[0435] Una solución de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (104 mg, 0,455 mmol), (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (117 mg, 0,546 mmol), HATU (212 mg, 0,546 mmol) y Et_3N (254 μ L, 1,82 mmol) en DMA (2,27 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 78%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{33}ClN_2O_4$, 425,22; encontrado, 425,5.

[0436] PREPARACIÓN 90: 4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2dimetilpropanamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



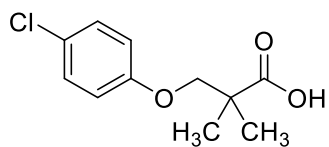
[0437] Una solución de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (502 mg, 2,20 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (550 mg, 2,63 mmol), HATU (1,02 g, 2,63 mmol) y Et_3N (1,22 mL, 8,78 mmol) en DMA (11 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido blanco (578 mg, 64%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{31}ClN_2O_4$, 411,20; encontrado, 411,5.

[0438] PREPARACIÓN 91: 3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



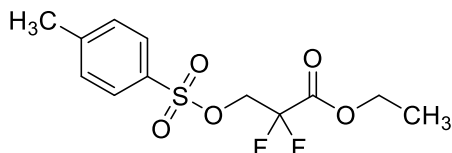
[0439] Una solución de 2,2-dimetil-3-((metilsulfonil)oxi)propanoato de metilo (510 mg, 2,43 mmol), 4-clorofenol (720 μ L, 7,28 mmol), y carbonato de cesio (2,37 g, 7,28 mmol) en DMA (6,06 mL) se agitó en una placa caliente a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue succionada y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 12 g) eluyendo con 10% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (218 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 3,70 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 6,81 - 6,85 (m, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$, 243,08; encontrado 243,2.

[0440] PREPARACIÓN 92: Ácido 3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico



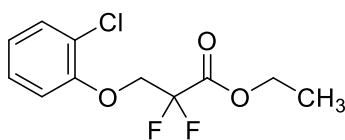
[0441] Una solución de 3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (215 mg, 0,886 mmol) en MeOH (2,22 mL) se trató con LiOH ac. 3M (886 μ L, 2,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 48 horas y se acidificó hasta pH 2-3 por la adición gota a gota de HCl ac. 1N. La solución acidificada se extrajo con EtOAc y DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (195 mg, 96%) que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 3,94 (s, 2 H), 6,92 - 6,98 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 12,31 (s, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$, 229,06; encontrado $[\text{M}-\text{OH}]$, 211,2.

[0442] PREPARACIÓN 93: 2,2-difluoro-3-(tosiloxi)propanoato de etilo



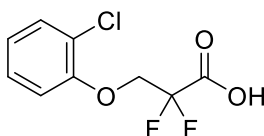
[0443] Una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (250 mg, 1,62 mmol) en DCM (8,11 mL) se trató con trietilamina (452 μ L, 3,24 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (464 mg, 2,43 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche, luego se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 24 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (181 mg, 36%).

[0444] PREPARACIÓN 94: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanoato de etilo



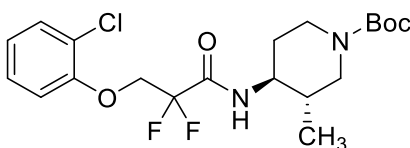
[0445] A una solución de 2,2-difluoro-3-(tosiloxi)propanoato de etilo (181 mg, 0,587 mmol) en DMF (1,96 mL) se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 35,2 mg, 0,880 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Luego se agregó 2-clorofenol (83 mg, 66,9 μ L, 0,646 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 24 g) eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 62%).

[0446] PREPARACIÓN 95: ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanoico



[0447] Una solución de 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanoato de etilo (97 mg, 0,37 mmol) en dioxano (1,10 mL) se trató con hidróxido de litio ac. 1M (1,10 mL, 1,100 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se concentró al vacío para retirar el dioxano. La capa acuosa residual se acidificó hasta pH 1-2 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con heptano (20 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 97%).

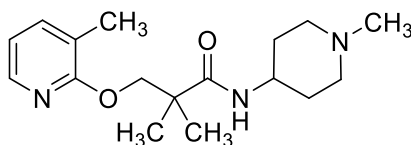
[0448] PREPARACIÓN 96: (3S,4S)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



[0449] A una mezcla de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanoico (30,0 mg, 0,127 mmol) en DCE (0,5 mL) y DMF (3 gotas) se agregó cloruro de oxalilo (22 μ L, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de (3S,4S)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (54,3 mg, 0,254 mmol) en DCE (1 mL) y DIPEA (66 μ L, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se dividió entre DCM y salmuera. La fase orgánica se concentró y purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 24 g) eluyendo con un gradiente de 0-100% EtOAc en

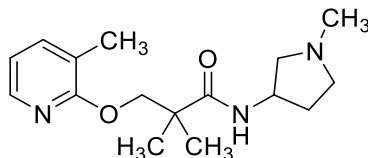
heptanos para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 11%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{27}ClF_2N_2O_4$, 433,17; encontrado $[M-Boc]$, 333,3.

[0450] EJEMPLO 1: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



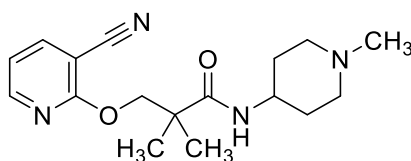
[0451] A un vial de 20 mL que contenía ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,050 g, 0,239 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (0,033 g, 0,287 mmol), HATU (0,109 g, 0,287 mmol), y DIPEA (0,077 g, 0,597 mmol). La solución amarilla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método C) eluyendo con un gradiente de 5-30% ACN en agua. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite transparente (64 mg, 64%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 - 1,35 (m, 6 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,82 - 2,87 (m, 3 H), 3,02 - 3,15 (m, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 3,89 - 4,08 (m, 1 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 6,85 - 6,94 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_2$, 306,21; encontrado, 306,2.

[0452] EJEMPLO 2: 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



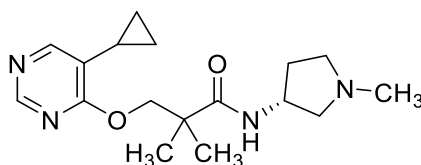
[0453] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando 1-metilpirrolidin-3-amina (0,029 g, 0,287 mmol, 1,2 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se aisló como un aceite pardo claro (64 mg, 72%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 - 1,35 (m, 6 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,28 - 2,62 (m, 1 H), 2,92 (br s, 3 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 3,53 - 3,97 (m, 2 H), 4,26 - 4,36 (m, 2 H), 4,44 (br s, 1 H), 6,88 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,93 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{25}N_3O_2$, 292,19; encontrado, 292,2.

[0454] EJEMPLO 3: 3-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



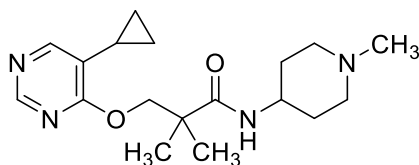
[0455] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (273 mg, 1,24 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (79,3 mg, 15%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,09 - 2,17 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,05 - 3,15 (m, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 3,92 - 4,03 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄N₄O₂, 317,19; encontrado, 317,23.

[0456] EJEMPLO 4: (R)-3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



[0457] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (148 mg, 0,626 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y (R)-1-metilpirrolidin-3-amina (62,7 mg, 0,626 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película tostada (40,4 mg, 20%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,79 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 2 H), 0,96 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2 H), 1,31 (app d, J = 1,5 Hz, 6 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,86 - 1,94 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,69 - 2,78 (m, 2 H), 4,36 - 4,42 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₆N₄O₂, 318,21; encontrado, 319,38.

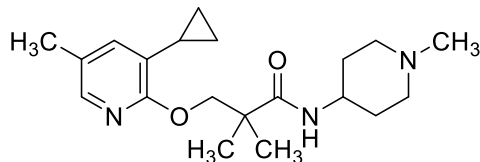
[0458] EJEMPLO 5: 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0459] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((5-ciclopropilpirimidin-4-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (148 mg, 0,626 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película tostada (49,4 mg, 0,149 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,79 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 2 H), 0,92 - 0,98 (m, 2 H), 1,31 (s, 6 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,75 - 1,81 (m, 2 H), 1,85 - 1,92 (m, 1 H), 2,05 - 2,12 (m, 2 H),

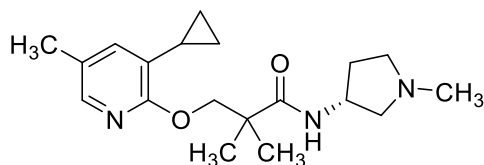
2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,88 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 8,06 - 8,14 (m, 1 H), 8,50 - 8,53 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{28}N_4O_2$, 333,22; encontrado, 333,24.

[0460] EJEMPLO 6: 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



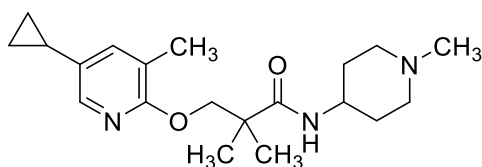
[0461] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (131 mg, 0,526 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido azul claro (106,8 mg, 44%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,68 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 2 H), 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 1,32 (s, 6 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,99 (s, 1 H), 2,03 (br s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 3,04 - 3,14 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 7,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{31}N_3O_2$, 346,24; encontrado, 346,4.

[0462] EJEMPLO 7: (*R*)-3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



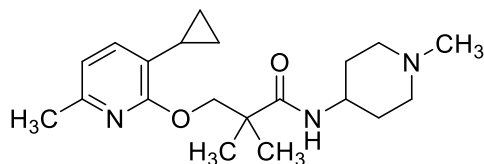
[0463] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (131 mg, 0,526 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (52,7 mg, 0,526 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (53,8 mg, 0,121 mmol). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,67 (dd, $J = 5,4, 2,0$ Hz, 2 H), 0,92 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 2 H), 1,32 (app d, $J = 2,9$ Hz, 6 H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,46 - 2,58 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 1 H), 4,25 - 4,33 (m, 2 H), 4,41 - 4,53 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_2$, 332,23; encontrado, 332,4.

[0464] EJEMPLO 8: 3-((5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



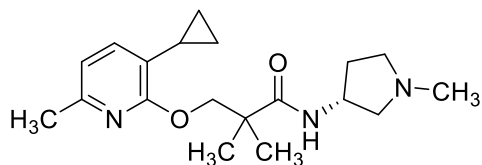
[0465] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (108 mg, 0,433 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (51,9 mg, 35%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,58 - 0,62 (m, 2 H), 0,91 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 2 H), 1,28 (s, 6 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,79 (dd, J = 14,4, 9,0 Hz, 3 H), 2,04 - 2,11 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,78 - 2,85 (m, 2 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 346,24; encontrado, 346,3.

[0466] EJEMPLO 9: 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0467] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (218 mg, 0,876 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (78,9 mg, 20%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,62 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 2 H), 0,86 - 0,91 (m, 2 H), 1,32 (s, 6 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 2,01 - 2,07 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 346,24; encontrado, 346,5.

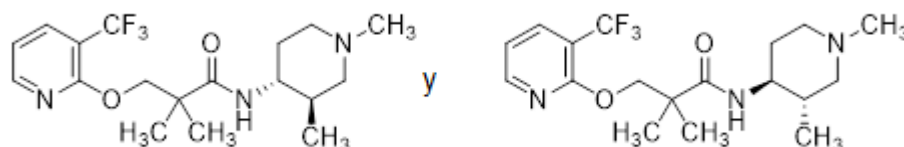
[0468] EJEMPLO 10: (*R*)-3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



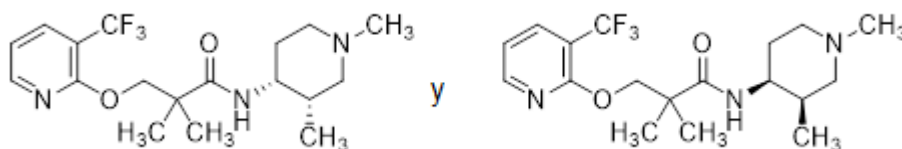
[0469] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (217 mg, 0,872 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (87 mg, 0,87 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (38,7 mg,

10%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,61 (dd, $J = 5,4, 2,0$ Hz, 2 H), 0,84 - 0,92 (m, 2 H), 1,32 (app d, $J = 2,0$ Hz, 6 H), 1,89 - 1,98 (m, 1 H), 2,05 - 2,17 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,46 - 2,57 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 3,03 - 3,12 (m, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 4,28 - 4,36 (m, 2 H), 4,40 - 4,48 (m, 1 H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 332,23; encontrado, 332,5.

[0470] EJEMPLO 11: *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

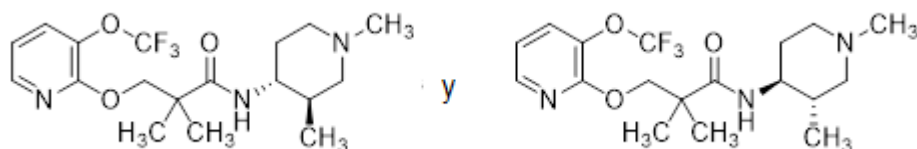


[0471] EJEMPLO 12: *cis*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

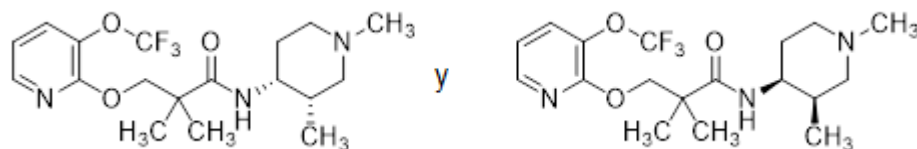


[0472] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,100 g, 0,380 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, y 1,3-dimetilpiperidin-4-amina, 2 HCl (0,076 g, 0,38 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. Los productos se purificaron por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como una película incolora (29,5 mg, 21%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película incolora (19,8 mg, 14%). Pico 1: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,83 (d, $J = 5,9$ Hz, 3 H), 1,31 (app d, $J = 3,9$ Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 3 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 374,20; encontrado, 374,4. Pico 2: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,35 (m, 6 H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H), 1,73 - 1,85 (m, 1 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,26 (s, 4 H), 3,88 - 4,01 (m, 1 H), 4,46 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 7,10 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 374,20; encontrado, 374,4.

[0473] EJEMPLO 13: *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

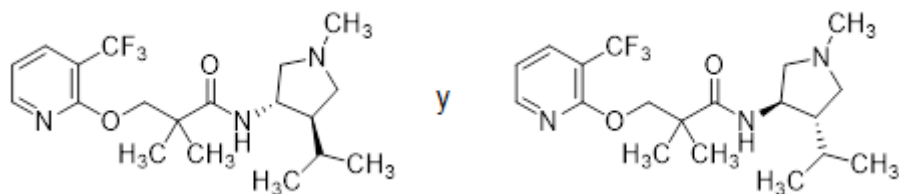


[0474] EJEMPLO 14: *cis*-N-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0475] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,100 g, 0,272 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, y 1,3-dimetilpiperidin-4-amina, 2 HCl (0,055 g, 0,27 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. Los productos se purificaron por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como una película incolora (21,7 mg, 20%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película incolora (16,7 mg, 16%). Pico 1: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,31 (app d, J = 2,4 Hz, 6 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 390,19; encontrado, 390,4. Pico 2: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,28 - 1,34 (m, 6 H), 1,62 - 1,71 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 1 H), 1,98 - 2,12 (m, 1 H), 2,22 (m, 7 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 1 H), 8,07 - 8,16 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 390,19; encontrado, 390,4.

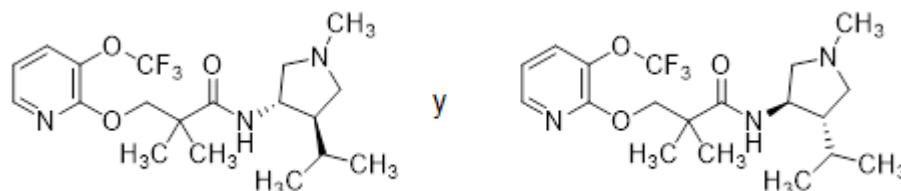
[0476] EJEMPLO 15: *trans*-N-(4-isopropil-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0477] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,110 g, 0,420 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-isopropil-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (0,075 g, 0,42 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (9,9 mg, 6,1%).

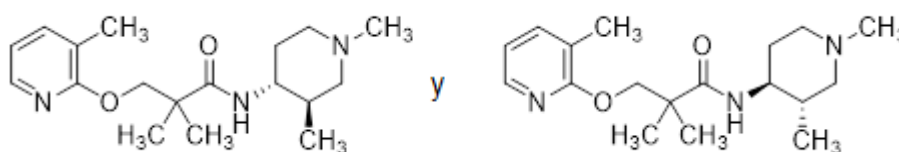
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,83 - 0,94 (m, 6 H), 1,29 (app d, $J = 10,2$ Hz, 6 H), 1,52 - 1,60 (m, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,50 - 2,63 (m, 2 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 4,36 - 4,49 (m, 2 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,32 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 388,21; encontrado, 388,4.

[0478] EJEMPLO 16: *trans-N*-(4-isopropil-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



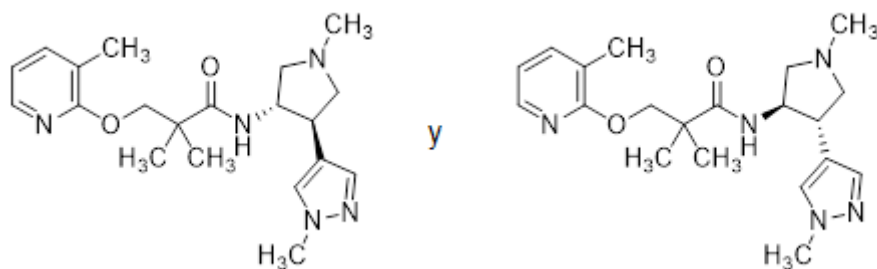
[0479] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,117 g, 0,420 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-isopropil-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (0,075 g, 0,42 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (8,5 mg, 5,0%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 6 H), 1,29 (app d, $J = 4,4$ Hz, 6 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,50 - 2,64 (m, 2 H), 2,96 - 3,04 (m, 1 H), 4,15 - 4,22 (m, 1 H), 4,39 (d, $J = 3,4$ Hz, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,58 - 7,72 (m, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 1 H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 404,21; encontrado, 404,4.

[0480] EJEMPLO 17: *trans-N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



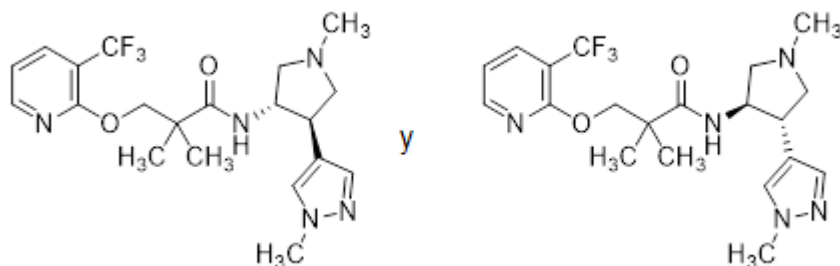
[0481] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando 1,3-dimetilpiperidin-4-amina, HCl (0,049 g, 0,297 mmol, 1 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (30,5 mg, 32%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 6,84 (dd, $J = 7,1, 5,1$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H).); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 320,23; encontrado, 320,4.

[0482] EJEMPLO 18: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



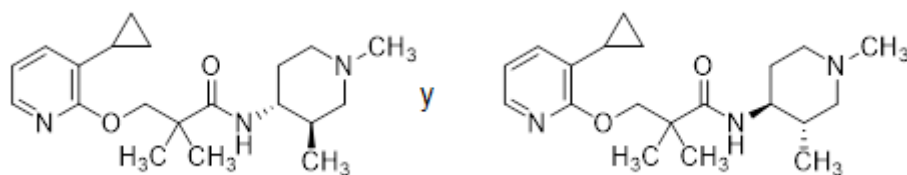
[0483] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina, HCl (0,064 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (40,2 mg, 28%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,04 - 1,34 (m, 6 H), 2,02 - 2,15 (m, 3 H), 2,94 - 3,08 (m, 3 H), 3,14 - 3,26 (m, 1 H), 3,54 - 3,72 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,13 - 4,19 (m, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₉N₅O₂, 372,23; encontrado, 372,4.

[0484] EJEMPLO 19: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

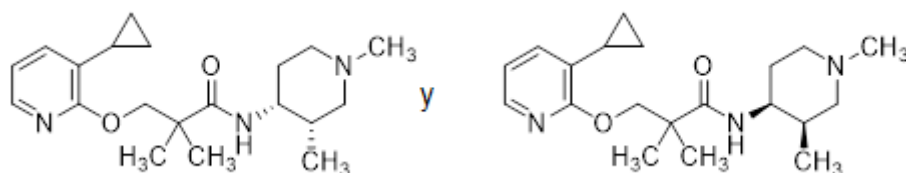


[0485] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,070 g, 0,27 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina, HCl (0,058 g, 0,27 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (33,4 mg, 23%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,99 - 1,32 (m, 6 H), 2,98 (br s, 3 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,53 - 3,73 (m, 2 H), 3,78 - 3,86 (m, 4 H), 3,95 - 4,13 (m, 1 H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 1 H), 8,30 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₆F₃N₅O₂, 426,20; encontrado, 426,4.

[0486] EJEMPLO 20: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida

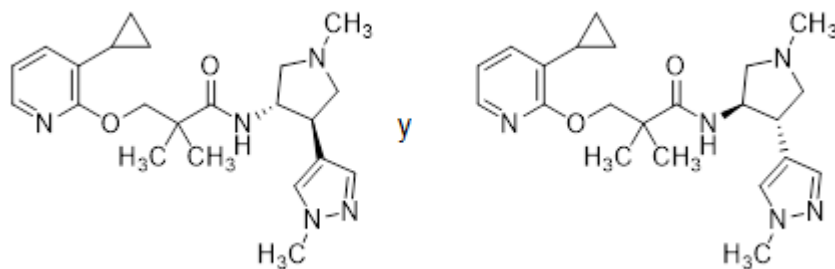


[0487] EJEMPLO 21: *cis*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



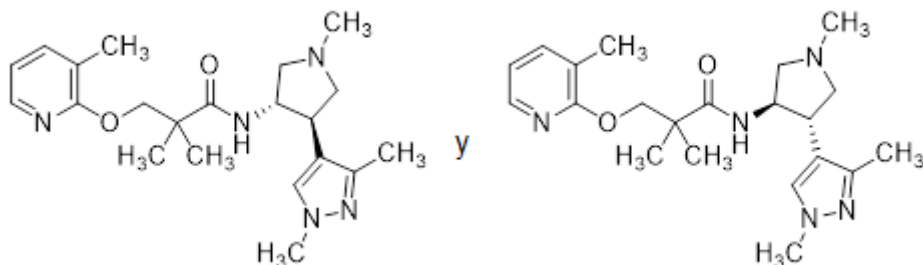
[0488] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,084 g, 0,33 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, y 1,3-dimetilpiperidin-4-amina, HCl (0,055 g, 0,33 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. Los productos se purificaron por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como una película de color pardo claro (25,7 mg, 22%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película de color pardo claro (13,3 mg, 12%). Pico 1: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,61 - 0,67 (m, 2 H), 0,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 3 H), 0,88 - 0,94 (m, 2 H), 1,33 (app d, $J = 1,5$ Hz, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 3 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 4,33 (d, $J = 2,9$ Hz, 2 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 346,24; encontrado, 346,4. Pico 2: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,62 - 0,71 (m, 2 H), 0,83 - 0,99 (m, 5 H), 1,34 (m, 7 H), 1,59 - 1,69 (m, 1 H), 1,73 - 1,82 (m, 1 H), 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,94 - 4,01 (m, 1 H), 4,37 (m, 2 H), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 346,24; encontrado, 346,4.

[0489] EJEMPLO 22: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)propanamida



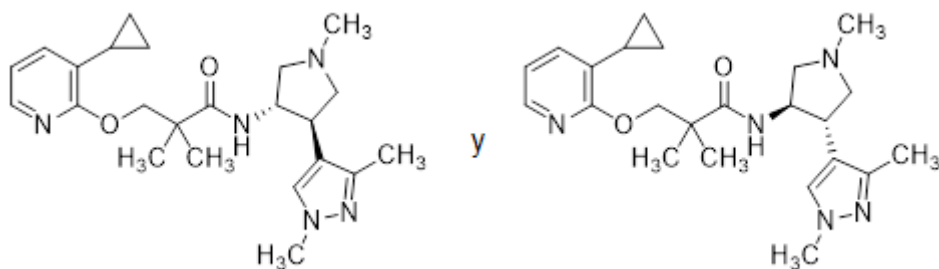
[0490] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,080 g, 0,34 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina, HCl (0,074 mg, 0,34 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (15,4 mg, 8,8%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,54 - 0,67 (m, 2 H), 0,79 - 0,86 (m, 2 H), 1,03 - 1,18 (m, 1 H), 1,33 (app d, *J* = 4,4 Hz, 6 H), 1,80 - 1,97 (m, 1 H), 2,93 - 3,07 (m, 4 H), 3,54 - 3,72 (m, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,93 - 4,02 (m, 1 H), 4,32 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 6,86 (dd, *J* = 6,8, 5,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₁N₅O₂, 398,25; encontrado, 398,4.

[0491] EJEMPLO 23: *trans*-*N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



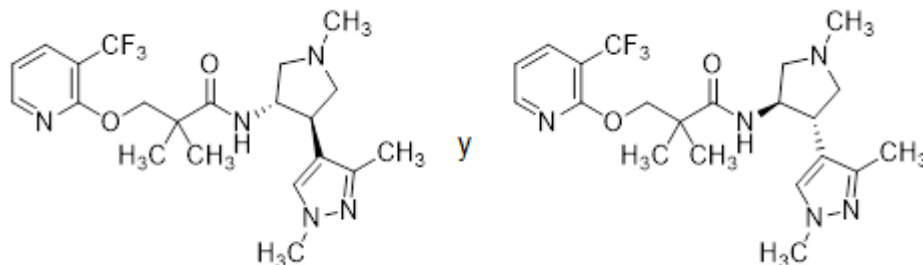
[0492] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando *trans*-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina (57,3 mg, 0,295 mmol, 1 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (92,8 mg, 63%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (app d, *J* = 3,9 Hz, 6 H), 2,01 (br s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,99 (m, 4 H), 3,71 (m, 6 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,48 - 4,61 (m, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,89 - 7,95 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₃₁N₅O₂, 386,25; encontrado, 386,4.

[0493] EJEMPLO 24: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



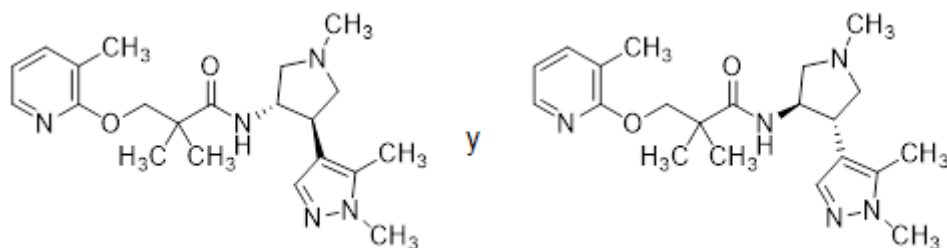
[0494] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (73,8 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina (57,3 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (54,4 mg, 35%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 0,79 - 0,86 (m, 2 H), 1,32 (app d, *J* = 3,4 Hz, 6 H), 1,80 - 1,88 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,98 (br s, 3 H), 3,06 - 3,18 (m, 1 H), 3,65 (m, 3 H), 3,72 (br s, 3 H), 3,92 - 4,03 (m, 1 H), 4,25 - 4,35 (m, 2 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₅O₂, 412,26; encontrado, 412,4.

[0495] EJEMPLO 25: *trans*-*N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



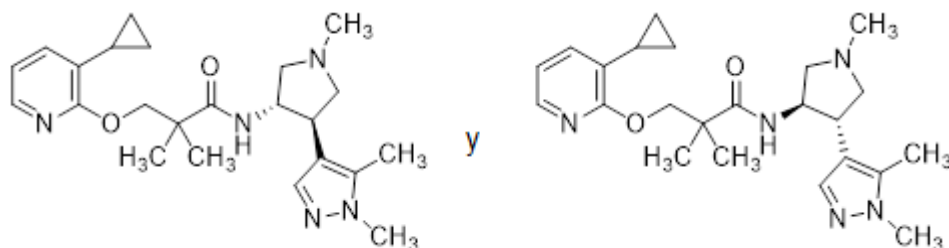
[0496] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (78 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina (57,3 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (39,3 mg, 24%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (s, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,98 (m, 4 H) 3,76 (m, 6 H), 3,93 - 4,01 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₂, 440,22; encontrado, 440,3.

[0497] EJEMPLO 26: *trans*-*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



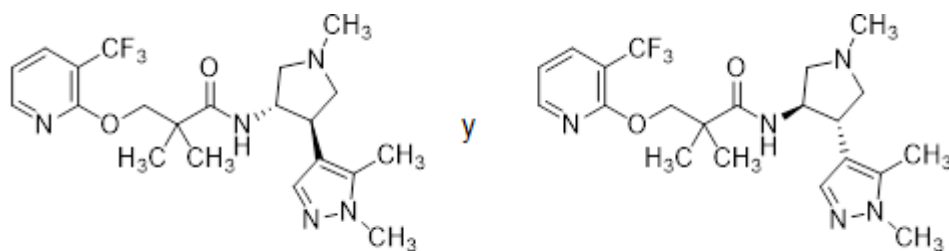
[0498] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando *trans*-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (131 mg, 0,295 mmol, 1 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (37,7 mg, 26%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 2,01 (br s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,98 (br s, 3 H), 3,11 - 3,25 (m, 1 H), 3,70 (m, 6 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 4,27 (d, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 1 H), 6,85 - 6,91 (m, 1 H), 7,43 - 7,54 (m, 2 H), 7,88 - 7,95 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₁H₃₁N₅O₂, 386,25; encontrado, 386,4.

[0499] EJEMPLO 27: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



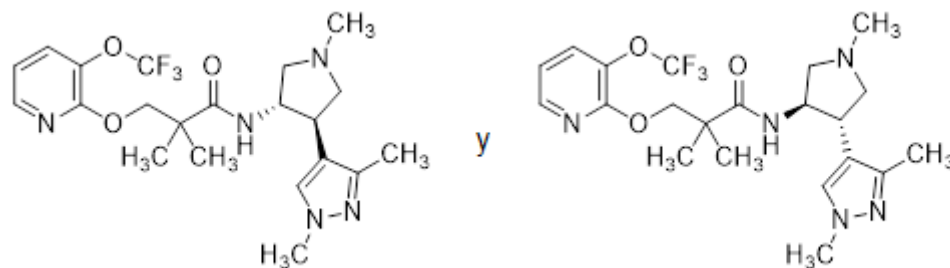
[0500] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (73,8 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (131 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (24,4 mg, 16%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,53 - 0,68 (m, 2 H), 0,79 - 0,88 (m, 2 H), 1,31 (s, 6 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,98 (br s, 3 H), 3,12 - 3,23 (m, 1 H), 3,70 (m, 6 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 4,34 - 4,45 (m, 1 H), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₃H₃₃N₅O₂, 412,26; encontrado, 412,4.

[0501] EJEMPLO 28: *trans*-*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



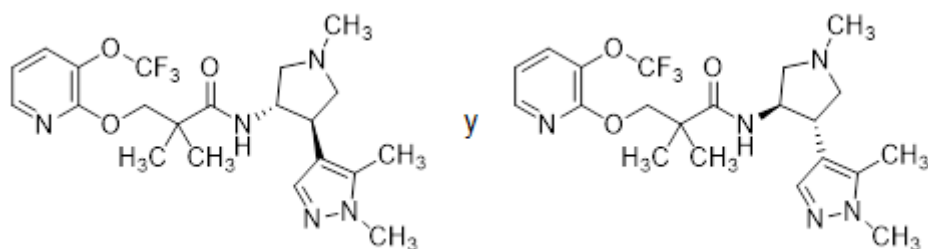
[0502] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (78 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (131 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (57,1 mg, 35%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,23 - 1,33 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,98 (br s, 3 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,74 (m, 6 H), 3,85 - 4,02 (m, 1 H), 4,40 (s, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H), 8,28 - 8,37 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₂, 440,22; encontrado, 440,3.

[0503] EJEMPLO 29: *trans*-*N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



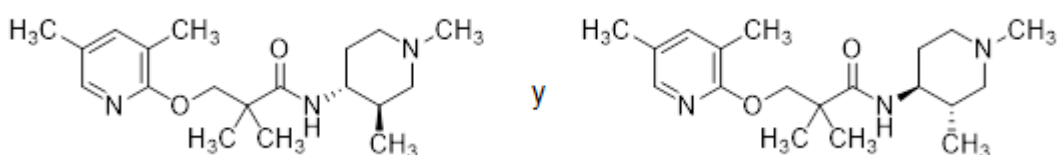
[0504] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (82 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina (57,3 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (25,7 mg, 15%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 3,66 (m, 3 H), 3,75 (br s, 3 H), 3,98 (br s, 1 H), 4,07 - 4,29 (m, 1 H), 4,31 - 4,44 (m, 2 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₃, 456,21; encontrado, 456,4.

[0505] EJEMPLO 30: *trans*-*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

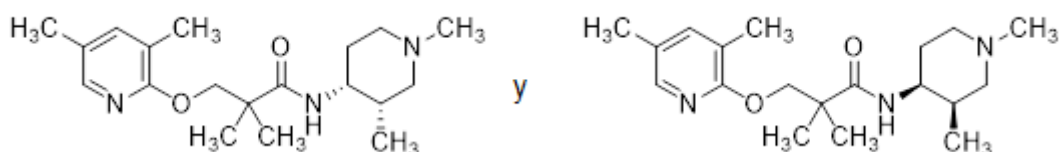


[0506] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (82 mg, 0,295 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpirrolidin-3-amina, HCl (131 mg, 0,295 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (50,5 mg, 30%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,24 - 1,33 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,99 (br s, 3 H), 3,16 - 3,27 (m, 1 H), 3,74 (m, 6 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 4,37 (br s, 3 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 7,99 - 8,12 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₃N₅O₃, 456,21; encontrado, 456,4.

[0507] EJEMPLO 31: *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida



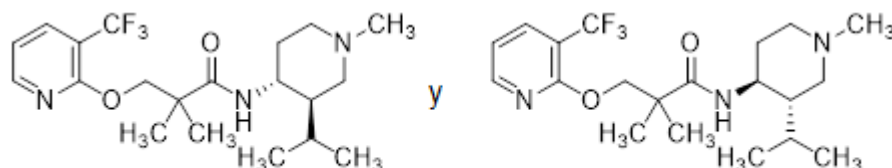
[0508] EJEMPLO 32: *cis*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida



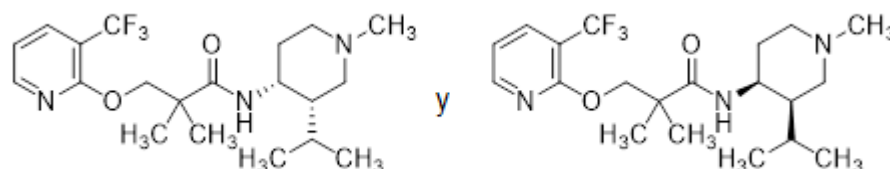
[0509] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,100 g, 0,448 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, 3-dimetilpiperidin-4-amina (0,057 g, 0,45 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. Los productos se purificaron por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como una película de color pardo claro (64,0 mg, 43%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película de color amarillo claro (32,9 mg, 22%). Pico 1: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,66 - 1,80 (m, 3 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,13

(s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_2$, 334,24; encontrado, 334,4. Pico 2: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,31 (m, 7 H), 1,61 - 1,70 (m, 1 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 2,10 - 2,25 (m, 10 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_2$, 334,24; encontrado, 334,4.

[0510] EJEMPLO 33: *trans*-N-(3-isopropil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

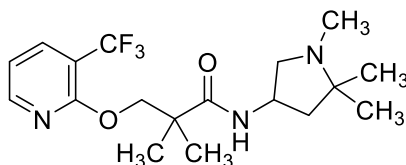


[0511] EJEMPLO 34: *cis*-N-(3-isopropil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



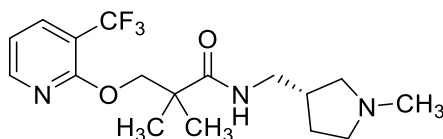
[0512] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,060 g, 0,23 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, y 3-isopropil-1-metilpiperidin-4-amina, 2HCl (0,052 g, 0,23 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. Los productos se purificaron por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar, tras la evaporación, las sales de TFA del estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como una película incolora (1,7 mg, 1,5%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película tostada (12,1 mg, 10%). Pico 1: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,31 (app d, $J = 6,4$ Hz, 6 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,89 - 2,08 (m, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 3,04 - 3,11 (m, 1 H), 3,45 - 3,53 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,38 - 4,55 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{30}F_3N_3O_2$, 402,23; encontrado, 402,4. Pico 2: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,31 (app d, $J = 6,4$ Hz, 6 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,89 - 2,08 (m, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,90 - 2,96 (m, 1 H), 3,04 - 3,11 (m, 1 H), 3,45 - 3,53 (m, 2 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,38 - 4,55 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{30}F_3N_3O_2$, 402,23; encontrado, 402,4.

[0513] EJEMPLO 35: 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(1,5,5-trimetilpirrolidin-3-il)propanamida



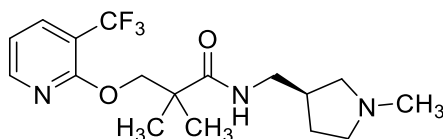
[0514] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,113 g, 0,450 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico, y 1,5,5-trimetilpirrolidin-3-amina (0,055 g, 0,43 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (19,4 mg, 9,3%). ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (s, 9 H), 1,50 (s, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 2,40 - 2,52 (m, 1 H), 2,76 (s, 3 H), 3,50 - 3,69 (m, 2 H), 4,43 (s, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,91 - 8,03 (m, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₂, 374,20; encontrado, 374,4.

[0515] EJEMPLO 36: (R)-2,2-dimetil-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



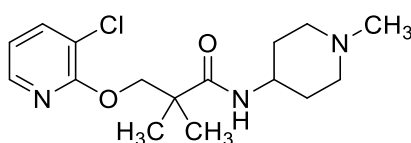
[0516] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,060 g, 0,23 mmol) y (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metanamina (0,026 g, 0,23 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (71,5 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (app d, J = 1,8 Hz, 6 H), 1,68 - 1,97 (m, 1 H), 2,06 - 2,34 (m, 1 H), 2,55 - 2,86 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,01 - 3,17 (m, 1 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 - 3,49 (m, 1 H), 3,56 - 3,81 (m, 2 H), 4,43 (d, J = 0,9 Hz, 2 H), 7,00 - 7,16 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,30 - 8,42 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄F₃N₃O₂, 360,19; encontrado, 360,3.

[0517] EJEMPLO 37: (S)-2,2-dimetil-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



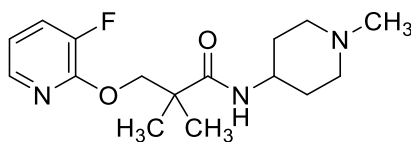
[0518] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,060 g, 0,23 mmol) y (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metanamina (0,026 g, 0,23 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película de color pardo claro (86,5 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (app d, J = 1,8 Hz, 6 H), 1,66 - 1,98 (m, 1 H), 2,05 - 2,31 (m, 1 H), 2,55 - 2,83 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,03 - 3,28 (m, 2 H), 3,34 - 3,47 (m, 1 H), 3,55 - 3,76 (m, 2 H), 4,43 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 1 H), 8,35 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄F₃N₃O₂, 360,19; encontrado, 360,3.

[0519] EJEMPLO 38: 3-((3-cloropiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0520] En un vial de 20 mL se disolvió 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,138 g, 0,380 mmol) en DMF (1,5 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 0,035 g, 0,87 mmol). Luego de la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó 3-cloro-2-fluoropiridina (0,050 g, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película transparente (69,0 mg, 41%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,95 - 2,11 (m, 4 H), 2,83 (m, 5 H), 3,56 - 3,66 (m, 2 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 6,31 - 6,37 (m, 1 H), 6,67 - 6,72 (m, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 8,01 - 8,11 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₄ClN₃O₂, 326,16; encontrado, 326,19.

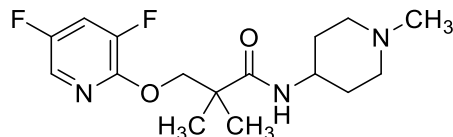
[0521] EJEMPLO 39: 3-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0522] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 2,3-difluoropiridina (0,050 g, 0,43 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (26,1 mg, 19%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,10 - 2,16 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,65 - 2,77 (m, 2 H), 3,71 -

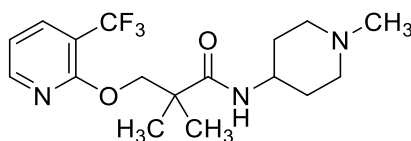
3,86 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 6,16 - 6,26 (m, 1 H), 6,83 - 6,93 (m, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{24}FN_3O_2$, 310,19; encontrado, 310,5.

[0523] EJEMPLO 40: 3-((3,5-difluoropiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



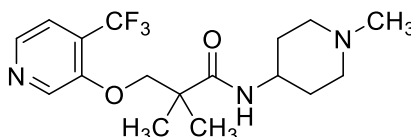
[0524] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 2,3,5-trifluoropiridina (0,050 g, 0,38 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (23,7 mg, 19%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 - 1,32 (m, 6 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,21 - 2,30 (m, 3 H), 2,67 - 2,79 (m, 2 H), 3,72 - 3,85 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 6,03 - 6,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}F_2N_3O_2$, 328,18; encontrado, 328,4.

[0525] EJEMPLO 41: 2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0526] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (0,12 g, 0,73 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color verde pálido (68,7 mg, 26%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,45 (dd, $J = 12,2, 3,9$ Hz, 2 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 2,06 (td, $J = 11,6, 1,7$ Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,77 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 5,98 - 6,08 (m, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 8,23 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,18; encontrado, 360,5.

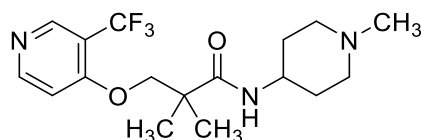
[0527] EJEMPLO 42: 2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)propanamida



[0528] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (0,12 g, 0,73 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una

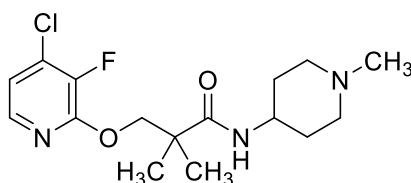
película de color pardo claro (87,2 mg, 67%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (s, 6 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,86 - 1,93 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,78 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 5,82 - 5,92 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,37 - 8,42 (m, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 360,18; encontrado, 360,5.

[0529] EJEMPLO 43: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)propanamida



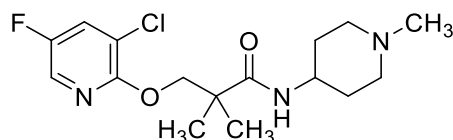
[0530] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina (0,070 g, 0,39 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (39,4 mg, 28%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 2,04 - 2,07 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,70 - 2,83 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 5,76 - 5,86 (m, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 8,58 - 8,64 (m, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 360,18; encontrado, 360,5.

[0531] EJEMPLO 44: 3-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



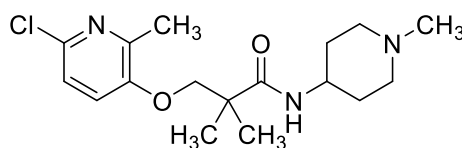
[0532] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 4-cloro-2,3-difluoropiridina (0,12 g, 0,80 mmol, 2 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película parda (66,2 mg, 48%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,48 (br s, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,11 (br s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,73 (d, $J = 9,8$ Hz, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 6,01 - 6,09 (m, 1 H), 6,94 (dd, $J = 5,4, 4,4$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 5,4, 1,0$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 344,15; encontrado, 344,4.

[0533] EJEMPLO 45: 3-((3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



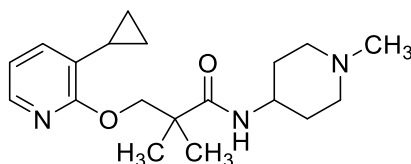
[0534] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 3-cloro-2,5-difluoropiridina (0,094 g, 0,63 mmol, 1,7 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosado (39,2 mg, 31%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 6 H), 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 5,75 - 5,87 (m, 1 H), 6,46 - 6,50 (m, 1 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃ClFN₃O₂, 344,15; encontrado, 344,2.

[0535] EJEMPLO 46: 3-((6-cloro-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



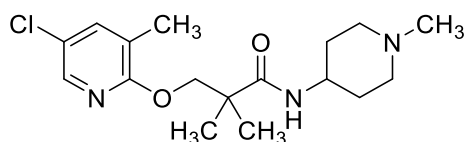
[0536] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (0,092 g, 0,63 mmol, 1,7 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película parda (12,1 mg, 9,6%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,87 - 1,95 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,73 (br s, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 5,77 - 5,86 (m, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₆ClN₃O₂, 340,17; encontrado, 340,3.

[0537] EJEMPLO 47: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



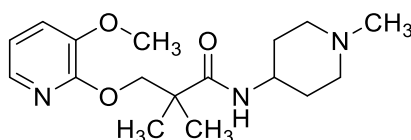
[0538] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 3-ciclopropil-2-fluoropiridina (0,050 g, 0,36 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (21,4 mg, 18%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,63 - 0,70 (m, 2 H), 0,87 - 0,96 (m, 2 H), 1,29 - 1,34 (m, 6 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,76 - 1,85 (m, 2 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,27 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 3 H), 2,79 - 2,89 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 4,29 - 4,35 (m, 2 H), 6,80 - 6,88 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₉N₃O₂, 332,23; encontrado, 332,40.

[0539] EJEMPLO 48: 3-((5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



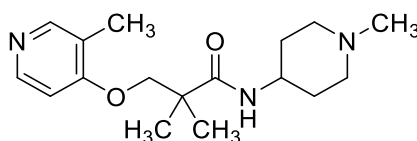
[0540] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 2,5-dicloro-3-metilpiridina (0,060 g, 0,37 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película parda (23,4 mg, 19%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,75 - 1,81 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,87 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,88 - 7,91 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₆ClN₃O₂, 340,17; encontrado, 340,47.

[0541] EJEMPLO 49: 3-((3-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



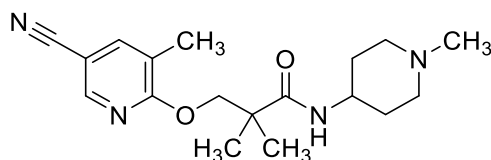
[0542] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 2-fluorometoxipiridina (0,050 g, 0,39 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (43,0 mg, 34%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,79 - 1,85 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,79 - 2,86 (m, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 6,88 - 6,93 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇N₃O₃, 322,21; encontrado, 322,41.

[0543] EJEMPLO 50: 2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((3-metilpiridin-4-il)oxi)propanamida



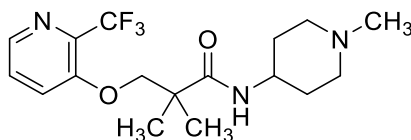
[0544] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 4-fluoro-3-metilpiridina (0,050 g, 0,45 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (41,2 mg, 30%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 2,06 - 2,13 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇N₃O₂, 306,21; encontrado, 306,31.

[0545] EJEMPLO 51: 3-((5-ciano-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



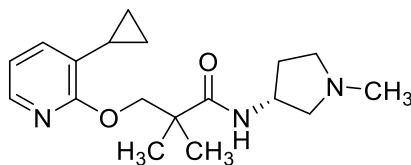
[0546] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 6-fluoro-5-metilnicotinonitrilo (0,050 g, 0,37 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (27,6 mg, 23%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,74 - 1,81 (m, 2 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,88 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 7,76 - 7,80 (m, 1 H), 8,32 - 8,37 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 331,21; encontrado, 331,3.

[0547] EJEMPLO 52: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)propanamida



[0548] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (0,060 g, 0,36 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (28,0 mg, 21%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,77 - 1,84 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,83 - 2,89 (m, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 7,61 (dd, J = 8,5, 4,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 8,17 - 8,21 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 360,18; encontrado, 360,3.

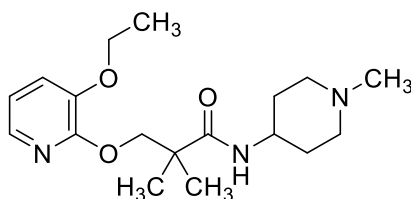
[0549] EJEMPLO 53: (*R*)-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



[0550] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando (*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida (0,088 g, 0,44 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 3-ciclopropil-2-fluoropiridina (0,060 g, 0,44 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película parda (20,3 mg, 15%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,62 - 0,70 (m, 2 H), 0,92 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 2 H), 1,31 (app d, J = 1,5 Hz, 6 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,39 - 2,48

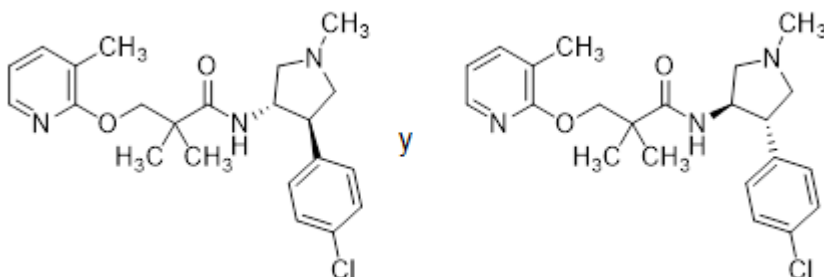
(m, 2 H), 2,73 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{27}N_3O_2$, 318,21; encontrado, 318,26.

[0551] EJEMPLO 54: 3-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



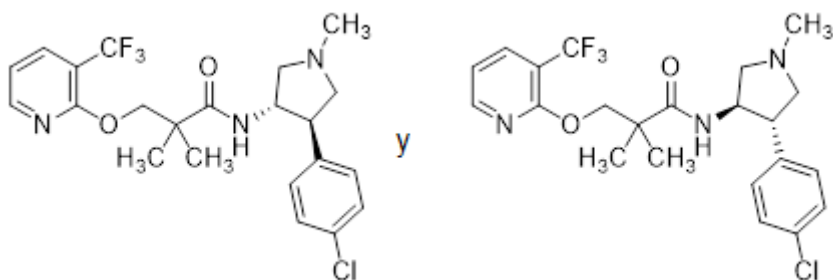
[0552] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando 3-etoxi-2-fluoropiridina (0,060 g, 0,42 mmol, 1 eq) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (86,2 mg, 60%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,35 - 1,43 (m, 3 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 6,82 - 6,90 (m, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{29}N_3O_3$, 336,22; encontrado, 336,6.

[0553] EJEMPLO 55: *trans*-N-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



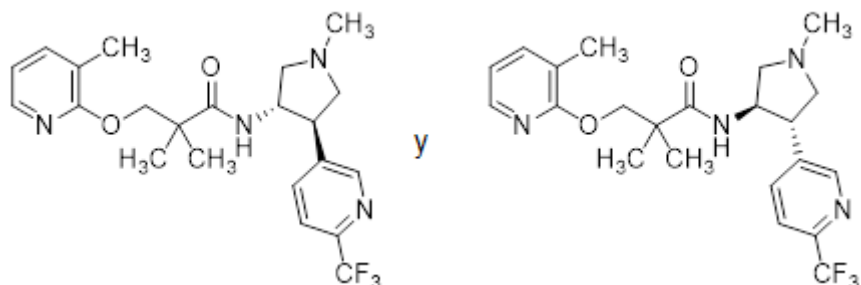
[0554] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-N-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (0,160 g, 0,360 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-fluoro-3-metilpiridina (0,040 g, 0,36 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo (61,0 mg, 42%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,27 (app d, J = 3,91 Hz, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 3,13 - 3,19 (m, 1 H), 4,26 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 6,77 - 6,87 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 4 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_2$, 402,19; encontrado, 402,4.

[0555] EJEMPLO 56: *trans*-N-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



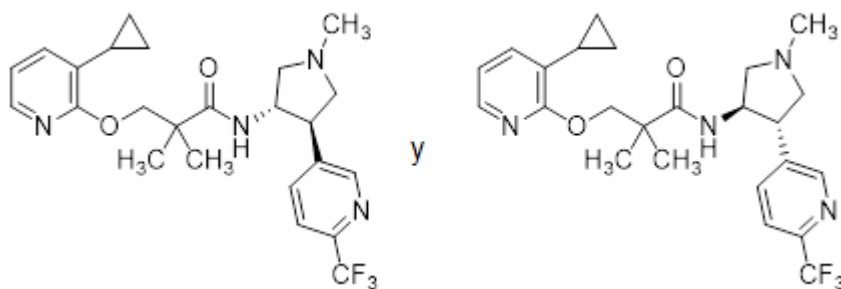
[0556] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (0,147 g, 0,331 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (0,060 g, 0,33 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película parda (59,2 mg, 39%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,27 (app d, $J = 12,7$ Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 2,55 (s, 1 H), 2,65 - 2,73 (m, 1 H), 2,86 - 2,96 (m, 1 H), 3,12 - 3,21 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 2 H), 4,44 - 4,54 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 4 H), 7,90 - 8,01 (m, 1 H), 8,32 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1 H), 8,81 - 8,83 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 456,16; encontrado, 456,4.

[0557] EJEMPLO 57: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



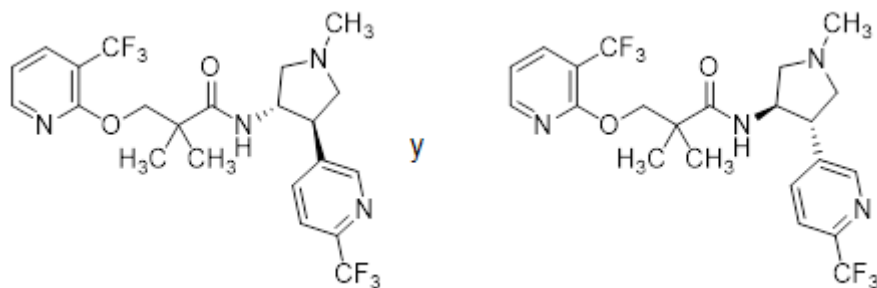
[0558] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,155 g, 0,450 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-fluoro-3-metilpiridina (0,050 g, 0,45 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se aisló como una película incolora (4,6 mg, 1,8%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 1,96 - 2,07 (m, 3 H), 3,05 (br s, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 1 H), 4,24 - 4,32 (m, 2 H), 4,48 - 4,59 (m, 1 H), 6,80 - 6,90 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 1 H), 8,58 - 8,68 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 437,21; encontrado, 437,3.

[0559] EJEMPLO 58: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida



[0560] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,151 g, 0,450 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 3-ciclopropil-2-fluoropiridina (0,060 g, 0,44 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se aisló como una película incolora (1,4 mg, 0,5%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,52 - 0,68 (m, 2 H), 0,77 - 0,85 (m, 2 H), 0,88 - 0,93 (m, 1 H), 0,97 - 1,02 (m, 1 H), 1,32 (br s, 6 H), 2,99 - 3,09 (m, 3 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 4,08 - 4,16 (m, 1 H), 4,27 - 4,33 (m, 2 H), 4,37 - 4,43 (m, 1 H), 6,79 - 6,90 (m, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 1 H), 8,56 - 8,68 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 463,22; encontrado, 463,4.

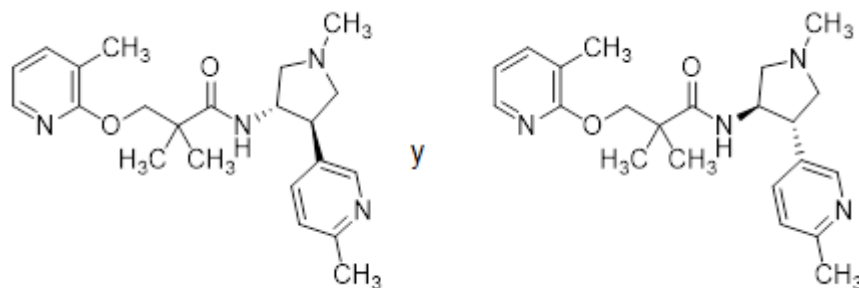
[0561] EJEMPLO 59: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0562] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,152 g, 0,441 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (0,080 g, 0,44 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (16,9 mg, 7,8%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,71 - 0,80 (m, 1 H), 0,95 - 1,00 (m, 1 H), 1,28 (app d, $J = 5,9$ Hz, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 2,66 - 2,73 (m, 1 H), 2,99 - 3,07 (m, 1 H), 3,18 - 3,25 (m, 1 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 4,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,45 - 4,54 (m, 1 H), 7,03 - 7,12

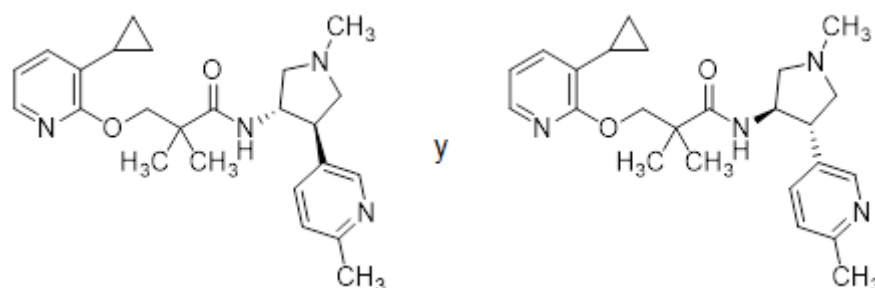
(m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 2 H), 8,27 - 8,35 (m, 1 H), 8,51 - 8,63 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{24}F_6N_4O_2$, 491,18; encontrado, 491,4.

[0563] EJEMPLO 60: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



[0564] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,131 g, 0,450 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-fluoro-3-metilpiridina (0,050 g, 0,45 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se aisló como una película incolora (23,1 mg, 10%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 2,02 - 2,13 (m, 3 H), 2,65 - 2,76 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,44 - 3,82 (m, 2 H), 4,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 3 H), 4,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 4,75 - 4,84 (m, 1 H), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,88 - 7,95 (m, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 1 H), 8,69 - 8,73 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{30}N_4O_2$, 383,24; encontrado, 383,4.

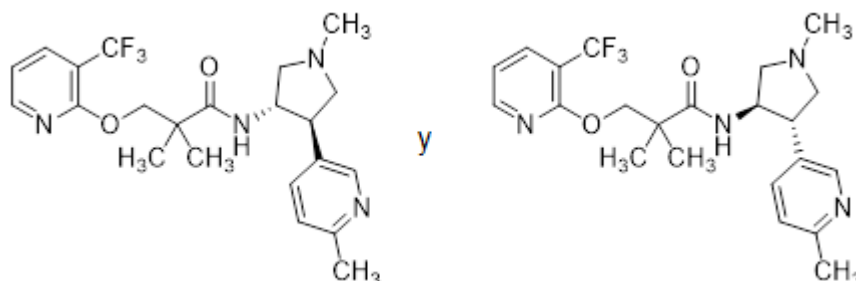
[0565] EJEMPLO 61: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida



[0566] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,124 g, 0,437mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 3-ciclopropil-2-fluoropiridina (0,060 g, 0,44 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color verde pálido (35,2 mg, 20%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 0,76 - 0,83 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,62 - 2,69 (m, 1 H), 2,94 (s, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H),

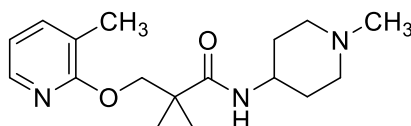
4,45 - 4,53 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{32}N_4O_2$, 409,25; encontrado, 409,4.

[0567] EJEMPLO 62: *trans*-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



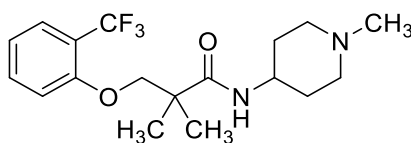
[0568] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 38, usando *trans*-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)propanamida (0,127 g, 0,424mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (0,070 g, 0,42 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoropiridina. El producto se aisló como una película incolora (2,2 mg, 0,9%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (app d, J = 11,7 Hz, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,59 - 4,71 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 8,29 - 8,37 (m, 2 H), 8,62 - 8,68 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{27}F_3N_4O_2$, 437,21; encontrado, 437,4.

[0569] EJEMPLO 63: *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-1-(((3-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxamida



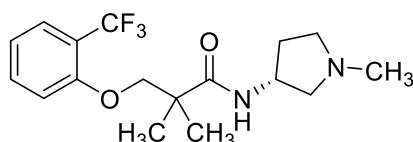
[0570] Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 0,067 g, 1,7 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-metilpiridina (0,124 g, 1,11 mmol) y 1-(hidroximetil)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida (0,118 g, 0,145 mmol) en DMF (2,78 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con metanol, se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR), y se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (0,044 g, 26%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,84 - 0,97 (m, 2 H), 1,15 - 1,28 (m, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 2 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,72 (tt, J = 11,0, 4,4 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 6,88 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}N_3O_2$, 304,20; encontrado, 304,20.

[0571] EJEMPLO 64: 2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanamida



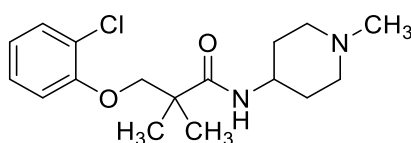
[0572] Una solución de ácido 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico (65,6 mg, 0,250 mmol) en DMF (1,25 mL) se trató con trietilamina (34,8 μ L, 0,250 mmol) y HATU (95,0 mg, 0,250 mmol). Luego de agitarse durante 5 minutos, se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (28,5 mg, 0,250 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m Millipore® que se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) eluyendo con un Lento gradiente de aumento lento de 10-50% ACN en agua. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, luego se absorbieron en MeOH y se filtraron a través de un cartucho básico Agilent PL-HCO₃ 500 mg. El filtrado se evaporó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (25,5 mg, 28%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 1,59 (qd, J = 12,2, 3,9 Hz, 2 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 2,12 (td, J = 12,2, 2,4 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,87 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 3,72 (tt, J = 11,3, 4,3 Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅F₃N₂O₂, 359,20; encontrado, 359,7.

[0573] EJEMPLO 65: (R)-2,2-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanamida



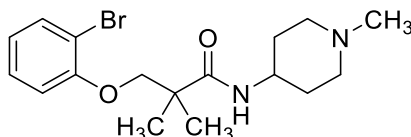
[0574] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 64, usando (R)-1-metilpirrolidin-3-amina (25,0 mg, 0,250 mmol, 1 eq) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se aisló como un aceite incoloro (25,6 mg, 30%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J = 1,0 Hz, 6 H), 1,56 - 1,65 (m, 1 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,26 (dd, J = 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,33 (td, J = 8,2, 6,6 Hz, 1 H), 2,52 - 2,55 (m, 1 H), 2,57 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₃F₃N₂O₂, 345,18; encontrado, 345,6.

[0575] EJEMPLO 66: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0576] Un matraz de fondo redondo de 250 mL se cargó con ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (6,50 g, 28,4 mmol), EtOH absoluto (65 mL), y 1-metilpiperidin-4-amina (3,25 g, 28,4 mmol). La solución resultante se enfrió hasta 8°C y se agregó hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io (9,22 g, 31,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego de la reacción, la mezcla se filtró para retirar sólidos y se enjuagó con MTBE. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite (22,5 g). El aceite se disolvió en MTBE (65 mL) y se lavó dos veces con NaOH ac. 1M (30 mL, luego 50 mL) y luego con agua (50 mL). El fase orgánica se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (forma libre) como un aceite (9,23 g, cuantitativo asumido). Una porción de la forma libre (2,00 g, 5,85 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL) y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación. Una solución de ácido cítrico (1,124 g, 5,85 mmol) en EtOH (6 mL) se agregó a temperatura ambiente, enjuagando con EtOH (4 mL). La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 1,75 horas. Un precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH, y la succión se secó. El producto se secó adicionalmente a 40°C en un horno de vacío durante 5 horas para proporcionar una sal de citrato del compuesto del título como un sólido blanco (2,09 g, 69,2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 6 H), 1,59 - 1,75 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,46 - 2,72 (m, 8 H), 2,87 (td, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 2 H), 3,25 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 3,59 - 3,64 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 6,88 - 6,99 (m, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 2 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₇H₂₅ClN₂O₂, 325,17; encontrado, 325,10.

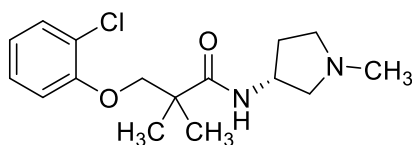
[0577] EJEMPLO 67: 3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0578] Una solución de ácido de 3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (328 mg, 1,2 mmol) en DMF (6 mL) se trató con Et₃N (167 µL, 1,20 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). Luego de agitarse durante 5 minutos, se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (137 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con agua y NaCl ac. saturado, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna ISCO® 40 g), eluyendo con un gradiente de 0-20% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (327,3 mg, 73,9%). (327,3 mg, 74%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,34 (s, 6 H), 1,69 - 1,84 (m, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,76 (t, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 3,25 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 3,89 (tt, *J* = 11,2, 4,2 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 6,83 -

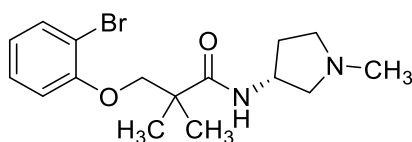
6,89 (m, 1 H), 7,03 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{25}BrN_2O_2$, 369,12; encontrado, 369,10.

[0579] EJEMPLO 68: (*R*)-3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



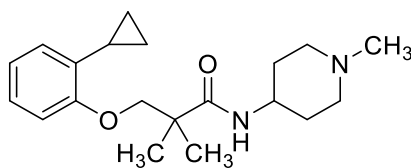
[0580] Una solución de ácido de 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (57,2 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,25 mL) se trató con Et_3N (34,8 μ L, 0,250 mmol) y HATU (95 mg, 0,250 mmol). Luego de agitarse durante 5 minutos, se agregó (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (25,04 mg, 0,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a través de un filtro Millipore® hidrofílico PTFE 0,45 μ m, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Método A y luego Método B). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (24,4 mg, 31,4%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33 (s, 6 H), 1,69 - 1,79 (m, 1 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 2,53 (dd, $J = 9,8, 4,4$ Hz, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,42 (ddt, $J = 9,0, 7,2, 4,6, 4,6$ Hz, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 7,06 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1 H), 7,26 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}ClN_2O_2$, 311,15; encontrado, 311,10.

[0581] EJEMPLO 69: (*R*)-3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



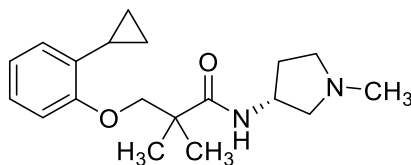
[0582] Una solución de ácido de 3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (410 mg, 1,501 mmol) en DMF (7,506 mL) se trató con Et_3N (152 mg, 1,50 mmol) y HATU (571 mg, 1,50 mmol). Luego de agitarse durante 10 minutos, se agregó (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (150 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna ISCO® 40 g), eluyendo con un gradiente de 0-20% MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (458,4 mg, 86%). 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,23 (s, 6 H), 1,58 - 1,68 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,28 - 2,36 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,21 (ddt, $J = 9,5, 7,2, 7,2, 4,9, 4,9$ Hz, 1 H), 6,89 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1 H), 7,34 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 355,10; encontrado, 355,10.

[0583] EJEMPLO 70: 3-(2-ciclopropilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



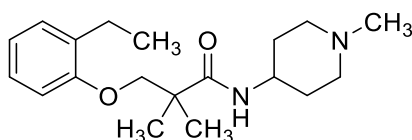
[0584] Un vial de microondas de 5 mL equipado con una barra de agitación se cargó con 3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (111 mg, 0,300 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (53,3 mg, 0,360 mmol), y fosfato de potasio (159 mg, 0,750 mmol) en tolueno (1,25 mL) y agua (0,25 mL). La mezcla se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se agregó RuPhos Pd G3 (25,09 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces más antes de sellar el vial. La mezcla de reacción se irradió a 120°C durante 2 horas en un reactor de microondas Biotage® y luego se filtró a través de un filtro Millipore® hidrofílico PTFE 0,45 µm que se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método A) eluyendo con un gradiente de aumento lento de 10-50% ACN en agua. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, y luego se absorbieron en MeOH y se filtraron a través de un cartucho básico Agilent PL-HCO₃ 500 mg. El filtrado se evaporó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (32,8 mg, 33%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,55 - 0,64 (m, 2 H), 0,83 - 0,92 (m, 2 H), 1,32 (s, 6 H), 1,55 (qd, *J* = 12,2, 3,9 Hz, 2 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 3,72 (tt, *J* = 11,4, 4,0 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 6,80 - 6,84 (m, 2 H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₂₀H₃₀N₂O₂, 331,24; encontrado, 331,20.

[0585] EJEMPLO 71: (*R*)-3-(2-ciclopropilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



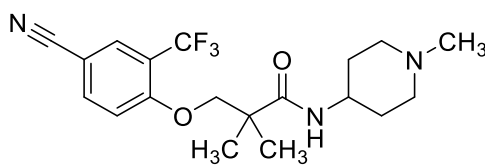
[0586] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 70, usando (*R*)-3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida (107 mg, 0,300 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(2-bromofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida. El producto se aisló como un aceite incoloro (15,3 mg, 16%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,56 - 0,63 (m, 2 H), 0,81 - 0,89 (m, 2 H), 1,22 (s, 6 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,98 - 2,13 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 2 H), 2,57 (dd, *J* = 9,3, 7,3 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,21 (dtt, *J* = 9,5, 7,0, 7,0, 5,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,78 - 6,85 (m, 2 H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,09 (ddd, *J* = 8,3, 6,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₉H₂₈N₂O₂, 317,22; encontrado, 317,3.

[0587] EJEMPLO 72: 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



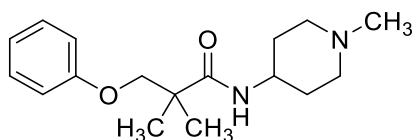
[0588] En un vial de 20 mL, ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (100 mg, 0,450 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (345 mg, 1,35 mmol) se combinaron en DMF (2 mL) para formar un intermedio activado. Luego de 30 minutos, se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (51,4 mg, 0,450 mmol) y trietilamina (314 μ L, 2,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se purificó por HPLC preparativa (Método C) eluyendo con un gradiente de 25-50% ACN en agua para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (66 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,32 - 1,42 (m, 6 H), 1,79 - 2,02 (m, 2 H), 2,12 (d, $J = 14,2$ Hz, 2 H), 2,65 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,86 - 2,92 (m, 3 H), 3,14 (td, $J = 13,1, 2,4$ Hz, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 3 H), 6,83 - 6,99 (m, 2 H), 7,09 - 7,22 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 319,24; encontrado, 319,5.

[0589] EJEMPLO 73: 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0590] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 72, usando ácido 3-(4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (200 mg, 0,696 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico. El producto se aisló como un sólido blanco (70 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33 - 1,41 (m, 6 H), 1,81 - 2,04 (m, 2 H), 2,11 (d, $J = 13,9$ Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,14 (td, $J = 13,1, 2,6$ Hz, 2 H), 3,47 - 3,63 (m, 2 H), 3,94 - 4,12 (m, 1 H), 4,22 - 4,29 (m, 2 H), 7,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 384,19; encontrado, 384,5.

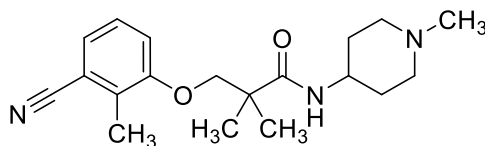
[0591] EJEMPLO 74: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-fenoxipropanamida



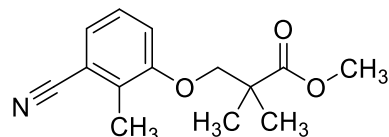
[0592] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 72, usando ácido 2,2-dimetil-3-fenoxipropanoico (114 mg, 0,587 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico. El producto se aisló como un aceite amarillo-anaranjado (106 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 - 1,39 (m, 6 H), 1,79 - 2,01 (m, 2 H), 2,11 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 3 H), 3,13 (t, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,36 (br s, 1 H), 3,57 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 3,92

- 4,10 (m, 3 H), 6,89 - 7,01 (m, 3 H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_2$ 291,21; encontrado, 291,4.

[0593] EJEMPLO 75: 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida

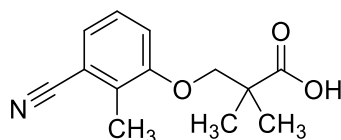


[0594] PASO A: 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



[0595] Una mezcla de 2,2-dimetil-3-(tosiloxi)propanoato de metilo (0,300 g, 1,05 mmol), 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (0,209 g, 1,57 mmol) y Cs_2CO_3 (0,512 g, 1,57 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a $100^\circ C$ durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con un gradiente de 0-70% EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (0,15 g, 58%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$, 248,13; encontrado, 248,2.

[0596] PASO B: ácido 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico



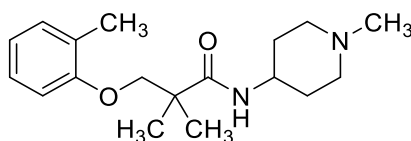
[0597] A una solución de 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,15 g, 0,61 mmol) en metanol (5 mL) se agregó LiOH acuoso 2 M (0,455 mL, 0,910 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a $60^\circ C$, y luego se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó por la adición de HCl ac. 1 M y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos de la capa acuosa ácida se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,123 g, 87%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$, 234,12; encontrado, 234,2.

[0598] PASO C: 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida

[0599] A una solución de ácido 3-(3-ciano-2-metilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,123 g, 0,527 mmol) en DCM (5 mL) se agregó trietilamina (0,220 mL, 1,58 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (0,269 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (0,072 mL, 0,63 mmol) y

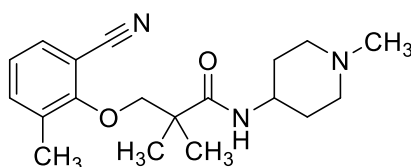
la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se absorbió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,098 g, 56%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,71 - 1,80 (m, 2 H), 1,97 (br d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 2,15 - 2,21 (m, 3 H), 2,37 - 2,39 (m, 3 H), 2,73 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 2 H), 6,15 - 6,36 (m, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 330,22; encontrado, 330,6.

[0600] EJEMPLO 76: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(*o*-toliloxi)propanamida



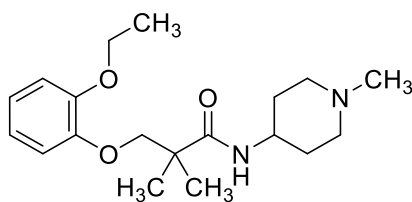
[0601] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 75, usando 2-metil fenol en lugar de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (PASO A). El producto final se aisló como un sólido blanco (0,035 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 6 H), 1,39 - 1,59 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,72 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,59 - 3,71 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 6,29 (br s, 1 H), 6,81 - 6,95 (m, 2 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 305,23; encontrado, 306,5.

[0602] EJEMPLO 77: 3-(2-ciano-6-metilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



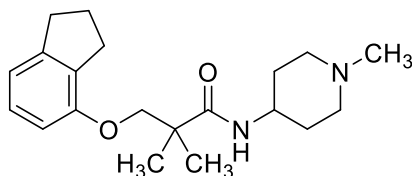
[0603] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 75, usando 2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo en lugar de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (PASO A). El producto final se aisló como un aceite amarillo (0,072 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,21 - 1,36 (m, 6 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H), 1,99 - 2,04 (m, 1 H), 2,16 - 2,20 (m, 3 H), 2,26 - 2,30 (m, 3 H), 2,42 (br s, 2 H), 2,74 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,60 - 3,71 (m, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 2 H), 6,25 - 6,41 (m, 1 H), 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 330,21; encontrado, 331,5.

[0604] EJEMPLO 78: 3-(2-etoxifenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



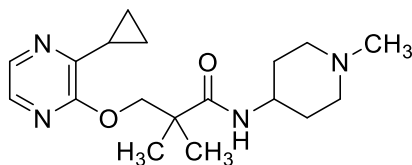
[0605] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 75, usando 2-etoxifenol en lugar de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (PASO A). El producto final se aisló como un aceite amarillo (0,038 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 3 H), 2,70 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,46 - 3,64 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 6,82 - 6,92 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 2 H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 335,24; encontrado, 335,4.

[0606] EJEMPLO 79: 3-((2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0607] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 75, usando 2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ol en lugar de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (PASO A). El producto final se aisló como un aceite amarillo (0,012 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 - 1,30 (m, 6 H), 1,49 (qd, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,89 - 2,06 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,68 - 2,79 (m, 4 H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 3,47 - 3,66 (m, 1 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 6,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,25 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 331,24; encontrado, 331,4.

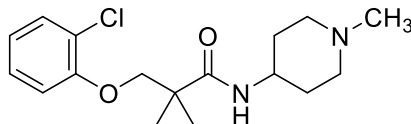
[0608] EJEMPLO 80: 3-((3-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0609] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 75, usando 3-ciclopropilpirazin-2-ol en lugar de 3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (PASO A). El producto final se aisló como un aceite amarillo (0,033 g, 20%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 0,93 - 1,07 (m, 4 H), 1,28 (s, 6 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 1,71 - 1,80 (m, 2 H), 2,10 (td, $J = 11,6, 2,3$ Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,30 - 2,42 (m, 1 H), 2,80 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 3,03 (br s, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 1 H), 4,30 (s,

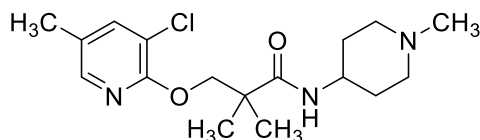
2 H), 6,30 (br d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{28}N_4O_2$, 333,23; encontrado, 333,2.

[0610] EJEMPLO 81: 1-((2-clorofenoxi)metil)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



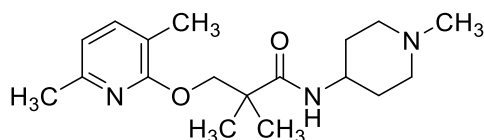
[0611] Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,244 mL, 1,24 mmol) a una solución de trifenilfosfina (0,320 g, 1,22 mmol), 2-clorofenol (0,127 g, 0,990 mmol), y 1-(hidroximetil)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)ciclopropano-1-carboxamida (0,236 g, 1,16 mmol) en tolueno (9,90 mL). La solución se calentó a 80°C durante 6 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DMF y metanol, se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR), y se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 4%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (m, 2 H), 1,24 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,81 (m, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}ClN_2O_2$, 323,15; encontrado, 323,30.

[0612] EJEMPLO 82: 3-((3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



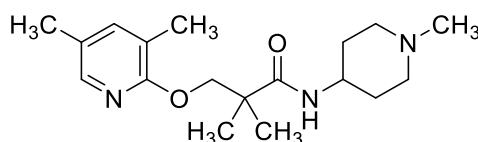
[0613] En un vial de 20 mL, 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,142 g, 0,432 mmol) se disolvió en DMF (1,5 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 0,040 g, 0,99 mmol). Luego de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó 2,3-dicloro-5-metilpiridina (0,070 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) y las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película transparente (17,9 mg, 12%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{26}ClN_3O_2$, 340,17; encontrado, 340,24.

[0614] EJEMPLO 83: 3-((3,6-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



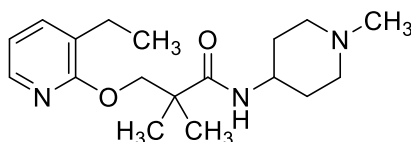
[0615] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3,6-dimetilpiridina (0,060 g, 0,42 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película de color pardo claro (52,6 mg, 39%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,75 - 1,82 (m, 2 H), 2,11 (m, 5 H), 2,25 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,79 - 2,85 (m, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 6,64 - 6,69 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 320,23; encontrado, 320,45.

[0616] EJEMPLO 84: 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



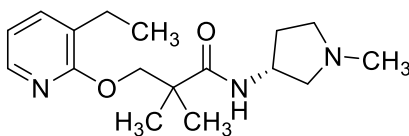
[0617] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3,5-dimetilpiridina (0,060 g, 0,42 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película de color pardo claro (4,9 mg, 3,6%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 3,62 - 3,80 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 6,83 - 6,90 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 320,23; encontrado, 320,3.

[0618] EJEMPLO 85: 3-((3-etilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



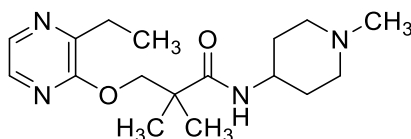
[0619] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3-etilpiridina (0,060 g, 0,42 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como un semisólido pardo claro (18,4 mg, 14%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,15 - 1,19 (m, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 6,82 - 6,91 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,88 - 7,97 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 320,23; encontrado, 320,26.

[0620] EJEMPLO 86: (R)-3-((3-etilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida



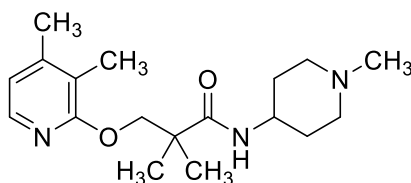
[0621] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando (*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)propanamida (0,085 g, 0,42 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3-etilpiridina (0,060 g, 0,42 mmol) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película parda (17,3 mg, 13%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,30 (app d, *J* = 1,0 Hz, 6 H), 1,62 - 1,75 (m, 1 H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,46 (dd, *J* = 10,2, 4,4 Hz, 2 H), 2,58 (q, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,72 (dd, *J* = 10,2, 7,3 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,36 - 4,44 (m, 1 H), 6,84 - 6,90 (m, 1 H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,92 (dd, *J* = 5,4, 2,0 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₇N₃O₂, 306,21; encontrado, 306,26.

[0622] EJEMPLO 87: 3-((3-etilpirazin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



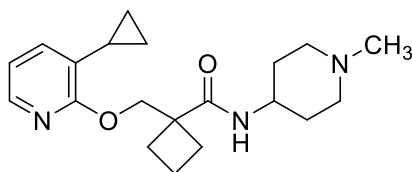
[0623] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3-etilpirazina (0,060 g, 0,42 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película parda (78,4 mg, 58%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,82 - 2,89 (m, 2 H), 3,65 - 3,75 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₈N₄O₂, 321,22; encontrado, 321,29.

[0624] EJEMPLO 88: 3-((3,4-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



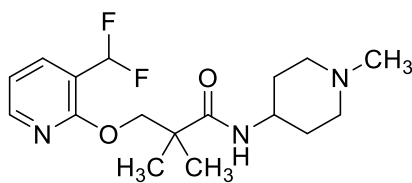
[0625] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3,4-dimetilpiridina (0,050 g, 0,35 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película parda (29,3 mg, 26%). ¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 2,11 (m, 5 H), 2,26 (s, 6 H), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 3,65 - 3,75 (m, 1 H), 4,26 (s, 2 H), 6,72 - 6,79 (m, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₉N₃O₂, 320,23; encontrado, 320,26.

[0626] EJEMPLO 89: 1-(((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)metil)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)ciclobutano-1-carboxamida



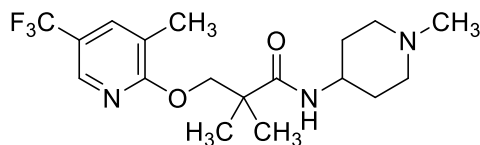
[0627] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 1-(hidroximetil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)ciclobutano-1-carboxamida (0,099 g, 0,39 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3-ciclopropilpiridina (0,060 g, 0,39 mmol) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como una película incolora (38,9 mg, 29%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,65 (dd, $J = 5,4, 2,0$ Hz, 2 H), 0,92 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 2 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,76 - 1,92 (m, 3 H), 2,08 (m, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 2,79 - 2,87 (m, 2 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 6,84 (dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 344,23; encontrado, 344,3.

[0628] EJEMPLO 90: 3-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0629] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3-(difluorometil)piridina (0,070 g, 0,43 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como un semisólido pardo (103,7 mg, 71%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,76 - 2,94 (m, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 6,68 - 6,97 (m, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 8,15 - 8,29 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 342,19; encontrado, 342,5.

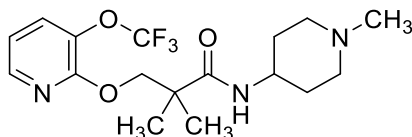
[0630] EJEMPLO 91: 2,2-dimetil-3-((3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0631] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3-metil-5-(trifluorometil)piridina (0,070 g, 0,36 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como un sólido blanco (42,7 mg, 32%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,57 (br s, 2 H), 1,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 2,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,26 (s, 3

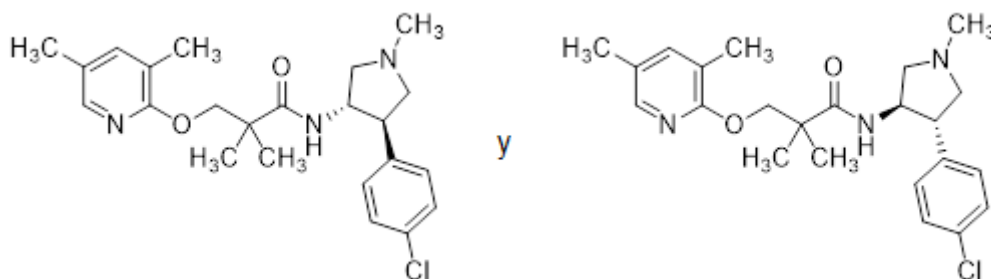
H), 2,80 - 2,89 (m, 2 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,20; encontrado, 374,4.

[0632] EJEMPLO 92: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



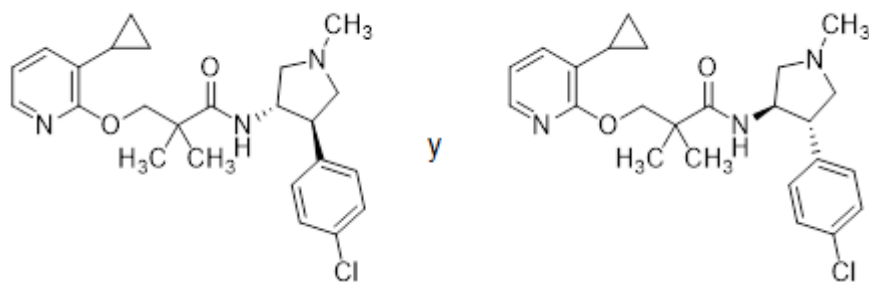
[0633] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando 2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (0,070 g, 0,35 mmol, 1 eq) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como sólido pardo (38,2 mg, 0,102 mmol). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,72 - 2,93 (m, 2 H), 3,65 - 3,75 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 6,95 - 7,05 (m, 1 H), 7,58 - 7,72 (m, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_3$, 376,18; encontrado, 376,4.

[0634] EJEMPLO 93: *trans*-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida



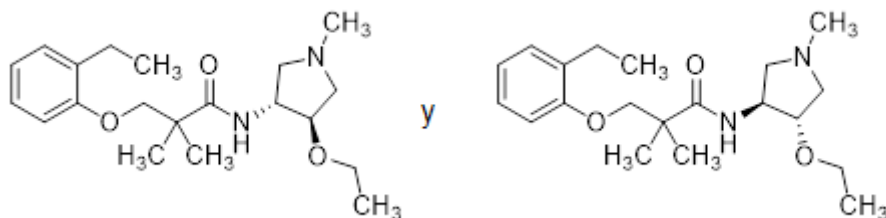
[0635] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando *trans*-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida (0,157 g, 0,353 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3,5-dimetilpiridina (0,050 g, 0,35 mmol) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como sólido pardo (10,5 mg, 7,2%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,26 (app d, $J = 4,9$ Hz, 6 H), 1,96 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 2,62 - 2,69 (m, 1 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 4,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 7,18 (d, $J = 4,9$ Hz, 4 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_2$, 416,20; encontrado, 416,4.

[0636] EJEMPLO 94: *trans*-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida



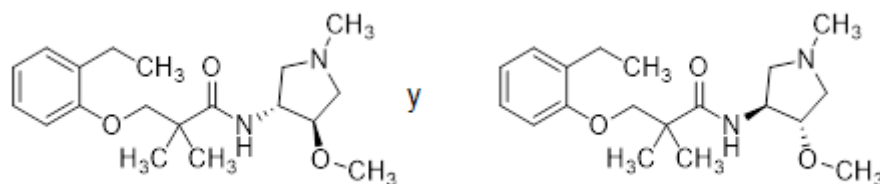
[0637] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 82, usando *trans*-N-(4-(4-clorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida (0,145 g, 0,326 mmol) en lugar de 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida, y 2-cloro-3-ciclopropilpiridina (0,050 g, 0,33 mmol) en lugar de 2,3-dicloro-5-metilpiridina. El producto se aisló como sólido pardo (15,8 mg, 11%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,52 - 0,60 (m, 2 H), 0,75 - 0,82 (m, 2 H), 1,29 (app d, $J = 4,9$ Hz, 6 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,92 (s, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 4,22 - 4,33 (m, 2 H), 4,39 - 4,52 (m, 1 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 5 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 428,20; encontrado, 428,4.

[0638] EJEMPLO 95: *trans*-N-(4-etoxi-1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanamida



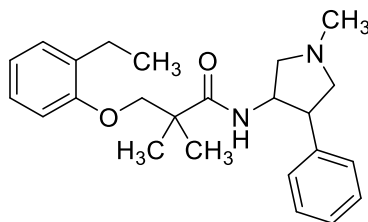
[0639] En un vial de 20 mL, ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,050 g, 0,225 mmol) se absorbió en DMF (3 mL), seguido por la adición de *trans*-4-etoxi-1-metilpirrolidin-3-amina (0,032 g, 0,225 mmol), HATU (0,103 g, 0,270 mmol) y DIPEA (0,073 g, 0,562 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método C) eluyendo con un gradiente de 20-40% ACN en agua. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un semisólido transparente (16 mg, 15%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,16 (td, $J = 7,3, 3,4$ Hz, 6 H), 1,34 (s, 6 H), 2,60 (q, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,43 - 3,65 (m, 3 H), 3,97 - 4,01 (m, 2 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 4,31 (br s, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 349,24; encontrado, 349,2.

[0640] EJEMPLO 96: *trans*-3-(2-etilfenoxi)-*N*-(4-metoxi-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



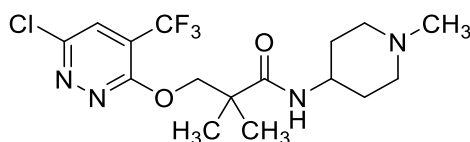
[0641] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 95, usando *trans*-4-metoxi-1-metilpirrolidin-3-amina (0,029 g, 0,225 mmol) en lugar de *trans*-4-etoxi-1-metilpirrolidin-3-amina. El producto se aisló como un aceite blancuzco (4 mg, 4%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 - 1,18 (m, 3 H), 1,33 (d, J = 1,5 Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,57 - 2,66 (m, 3 H), 2,78 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1 H), 3,04 - 3,16 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H) 3,80 (dt, J = 5,9, 2,9 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,28 (ddd, J = 7,3, 5,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 2 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 335,23; encontrado, 335,2.

[0642] EJEMPLO 97: 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)propanamida



[0643] Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 95, usando 1-metil-4-fenilpirrolidin-3-amina (0,016 g, 0,090 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-etoxi-1-metilpirrolidin-3-amina. El producto se aisló como un aceite blancuzco (28 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,85 - 1,17 (m, 7 H), 1,24 - 1,40 (m, 3 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 2,52 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,98 - 3,16 (m, 3 H), 3,59 - 3,79 (m, 3 H), 3,86 - 4,17 (m, 3 H), 6,73 - 6,90 (m, 2 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 7,21 - 7,35 (m, 5 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 381,25; encontrado, 381,2.

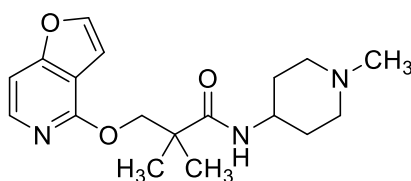
[0644] EJEMPLO 98: 3-((6-cloro-4-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0645] A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,033 g, 0,152 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C se agregó NaH (4,98 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó 3,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridazina (0,030 g, 0,138 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a 80°C durante la noche. Luego la

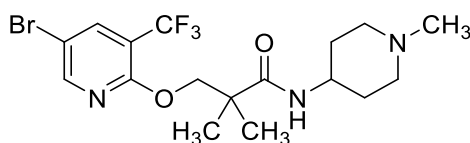
mezcla se diluyó lentamente con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se absorbió en MeOH y se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 mg, 15%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,28 - 1,31 (m, 6 H), 1,77 - 1,85 (m, 2 H), 1,85 - 1,94 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,70 - 2,84 (m, 3 H), 3,27 (br d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 6,42 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 395,15; encontrado, 395,4.

[0646] EJEMPLO 99: 3-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0647] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 98, usando 4-clorofuro[3,2-c]piridina (0,030 g, 0,20 mmol, 1 eq) en lugar de 3,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridazina. El producto se aisló como un sólido blanco (0,015 g, 23%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 2,24 (td, $J = 11,8$, 2,3 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,88 (br d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 6,37 (br d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,90 (dd, $J = 2,2$, 0,9 Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 5,8$, 1,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 332,2; encontrado, 332,4.

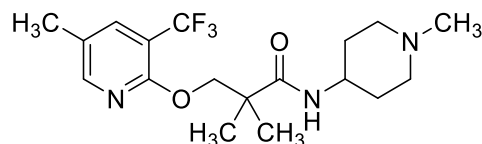
[0648] EJEMPLO 100: 3-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0649] A una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,181 g, 0,845 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se agregó NaH (60, % en peso, 0,037 g, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (0,200 g, 0,768 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,145 g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,13 - 1,28 (m, 6 H), 1,45 (qd,

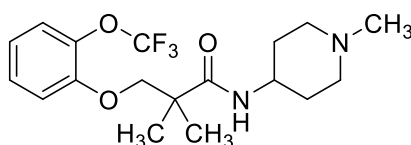
$J = 11,8, 3,6 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 1,57 \text{ (br d, } J = 11,8 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 1,79 - 1,92 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 2,12 \text{ (s, } 3 \text{ H}), 2,69 \text{ (br d, } J = 11,7 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 3,44 - 3,57 \text{ (m, } 1 \text{ H}), 4,35 \text{ (s, } 2 \text{ H}), 7,27 \text{ (br d, } J = 7,6 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 8,31 \text{ (d, } J = 2,3 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 8,58 \text{ (d, } J = 2,3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$; ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}BrF_3N_3O_2$, 438,1; encontrado, 438,4.

[0650] EJEMPLO 101: 2,2-dimetil-3-((5-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0651] Una mezcla de 3-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,070 g, 0,16 mmol), ácido metilborónico (0,019 g, 0,319 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,160 mL, 0,319 mmol) y Pd-Amphos (0,011 g, 0,016 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 120°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción bruta se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada, eluyendo con un gradiente de 0-10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,030 g, 50%). 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,21 - 1,29 (m, 6 H), 1,31 - 1,50 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 1,93 - 1,95 (m, 1 H), 1,98 - 2,01 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,27 (br s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,72 (br d, $J = 11,9 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 3,55 - 3,67 \text{ (m, } 1 \text{ H}), 4,30 - 4,40 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 6,20 \text{ (br s, } 1 \text{ H}), 7,83 \text{ (s, } 1 \text{ H}), 8,19 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$; ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,21; encontrado, 374,4.

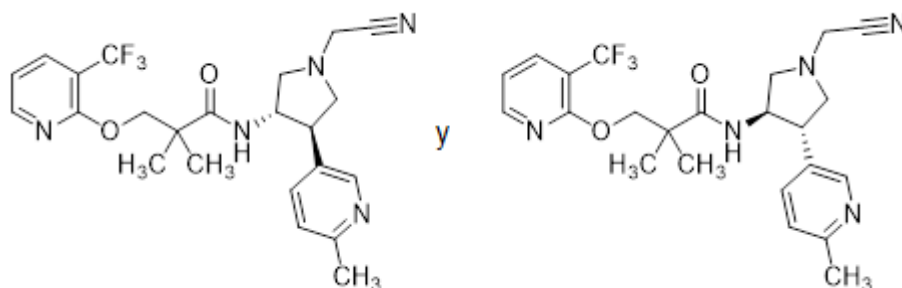
[0652] EJEMPLO 102: 2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)propanamida



[0653] A una mezcla de 2-(trifluorometoxi)fenol (0,038 mL, 0,28 mmol), 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida (0,090 g, 0,42 mmol) y trifenilfosfina (0,088 g, 0,34 mmol) en tolueno (3 mL) se agregó DIAD (0,065 mL, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se agregó NaOH 1 M acuoso (10 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se absorbió en MeOH y se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite transparente (0,010 g, 7,3%). 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,16 - 1,28 (m, 6 H), 1,28 -

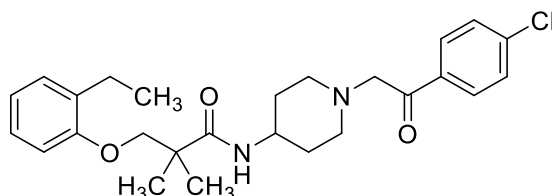
1,33 (m, 1 H), 1,76 - 1,94 (m, 2 H), 1,99 - 2,07 (m, 1 H), 2,68 - 2,80 (m, 3 H), 2,94 (br t, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 3,37 - 3,55 (m, 2 H), 3,84 - 3,99 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 6,38 - 6,60 (m, 1 H), 7,02 (td, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 1 H), 7,24 - 7,42 (m, 2 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{25}F_3N_2O_3$, 375,19; encontrado, 375,4.

[0654] EJEMPLO 103: *trans*-*N*-(1-(cianometil)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0655] En un matraz de fondo redondo de 125 mL, se combinó *trans*-2,2-dimetil-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (0,102 g, 0,241 mmol), 2-bromoacetronitrilo (0,043 g, 0,36 mmol), y carbonato de potasio (0,100 g, 0,724 mmol) en DMF (2 mL) para proporcionar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) y las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una película parda (45,2 mg, 41%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,27 (app d, $J = 10,7$ Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,70 - 2,75 (m, 1 H), 2,80 (s, 1 H), 3,18 (s, 1 H), 3,23 (s, 1 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 4,40 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 1 H), 8,30 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{26}F_3N_5O_2$, 462,20; encontrado, 462,5.

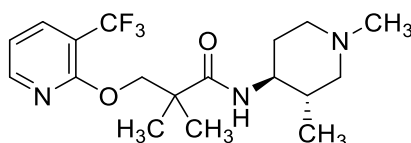
[0656] EJEMPLO 104: *N*-(1-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanamida



[0657] En un vial de 20 mL, ácido 3-(2-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (48 mg, 0,22 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (166 mg, 0,648 mmol) se combinaron en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó trietilamina (150 μ L, 1,08 mmol) y 2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(4-clorofenil)etan-1-ona (54,6 mg, 0,216 mmol). La mezcla de

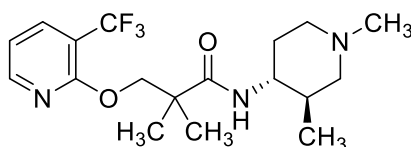
reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro Millipore® hidrofílico PTFE 0,45 µm, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) y las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1 mg, 1%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 3 H), 1,30 - 1,44 (m, 6 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 1,88 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 3,08 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 3,96 - 4,08 (m, 3 H), 6,87 - 6,96 (m, 2 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 7,97 - 8,10 (m, 2 H).

[0658] EJEMPLO 105: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0659] *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida racémico (4,31 g, 11,54 mmol) se resolvió por SFC preparativa (Método A) eluyendo con 30% EtOH (que contiene 0,1% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 49%, segundo pico de elución) junto con su enantiómero (EJEMPLO 106). El producto se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se agregó HCl (4 M en dioxano, 1,34 mL, 5,36 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de heptano/isopropanol para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (1,97 g, 90%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,83 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,31 (app d, J = 3,9 Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 3 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,45 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₂, 374,20; encontrado, 374,4.

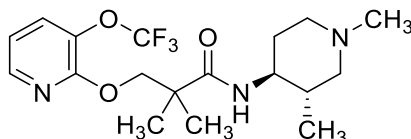
[0660] EJEMPLO 106: *N*-((3*R*,4*R*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



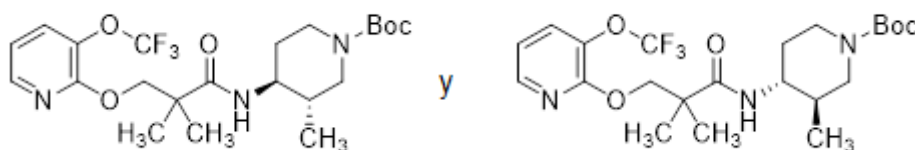
[0661] *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida racémico (4,31 g, 11,54 mmol) se resolvió por SFC preparativa (Método A) eluyendo con 30% EtOH (que contiene 0,1% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título (2,07 g, 48%, primer pico de elución) junto con su enantiómero (EJEMPLO 105). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,83 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,31 (app d, J = 3,9 Hz, 6 H), 1,48 - 1,60 (m, 1 H), 1,71 - 1,80 (m, 3 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H),

3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 1 H), 8,30 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,20; encontrado, 374,4.

[0662] EJEMPLO 107: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

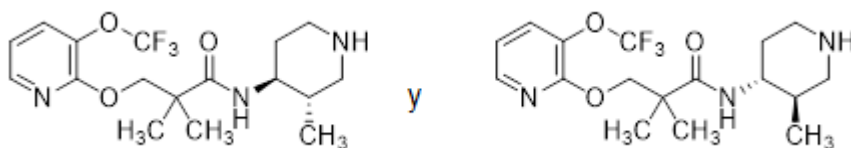


[0663] PASO A: *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



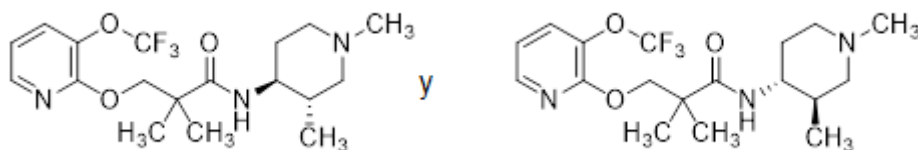
[0664] Una solución de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (3,34 g, 12,0 mmol), *trans*-4-amino-3-metil-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo, HCl (3,00 g, 12,0 mmol), HATU (5,00 g, 13,16 mmol) y DIPEA (6,25 mL, 35,9 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 120 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (5,69 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{32}F_3N_3O_5$, 476,24; encontrado, 476,4.

[0665] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0666] Una solución de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,69 g, 12,0 mmol) en dioxano (25 mL) se trató con HCl (4 M en dioxano, 11,96 mL, 47,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como un jarabe tostado (4,49 g, cuantitativo asumido), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_3$, 376,18; encontrado, 376,3.

[0667] PASO C: *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

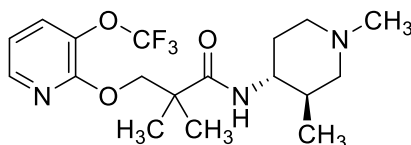


[0668] A una solución tostada de 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida, HCl (4,49 g, 11,96 mmol) y formaldehído (1,83 mL, 23,7 mmol) en metanol (35 mL) se agregó cianotrihidroborato de sodio (1,488 g, 23,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó extra formaldehído (1,83 mL, 23,7 mmol) y cianotrihidroborato de sodio (1,488 g, 23,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas y luego se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) y las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, 54%).

[0669] PASO D: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0670] *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida racémico (5,52 g, 14,2 mmol) se resolvió por SFC preparativa (Método A) eluyendo con 20% EtOH (que contiene 0,1% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título (2,68 g, 48%, primer pico de elución) junto con su enantiómero (EJEMPLO 108). El producto (2,58 g, 6,63 mmol) se disolvió en EtOAc (10 mL) y se agregó HCl (4 M en dioxano, 1,66 mL, 6,63 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de heptano/isopropanol para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (2,21 g, 78%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,31 (app d, *J* = 2,4 Hz, 6 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 4,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₃, 390,19; encontrado 390,4.

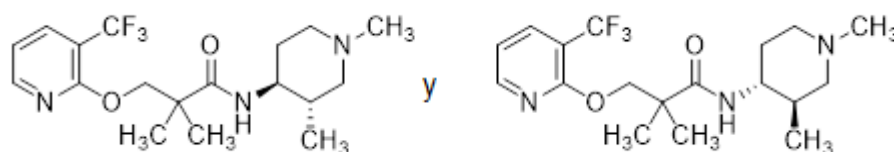
[0671] EJEMPLO 108: *N*-((3*R*,4*R*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



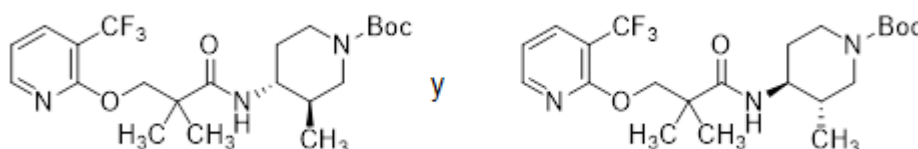
[0672] *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida racémico (300 mg, 0,77 mmol) se resolvió por SFC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título (segundo pico de elución) junto con su enantiómero

(EJEMPLO 107). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,31 (app d, $J = 2,4$ Hz, 6 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 4,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 8,05 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 390,19; encontrado, 390,4.

[0673] EJEMPLO 109: *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

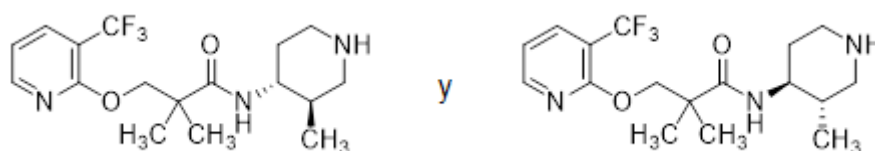


[0674] PASO A: *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0675] En un matraz de fondo redondo de 200 mL, ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (4,00 g, 15,2 mmol), *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl (3,81 g, 15,2 mmol), HATU (5,78 g, 15,2 mmol) y DIPEA (7,94 mL, 45,6 mmol) se combinaron en DMF (38,0 mL) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 120 g) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en heptanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (6,98 g, cuantitativo asumido). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 460,23; encontrado, 460,55.

[0676] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



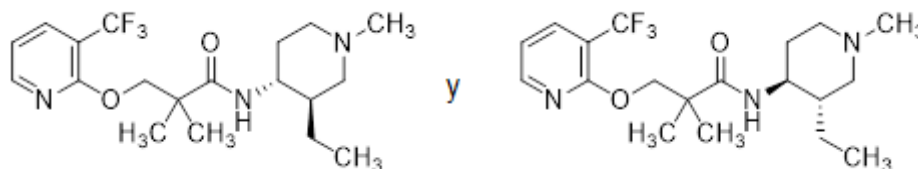
[0677] A una solución de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,98 g, 15,2 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano, 15,20 mL, 60,8 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla

se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un jarabe claro (5,46 g, cuantitativo asumido) que se continuó sin purificación. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,19; encontrado, 360,5.

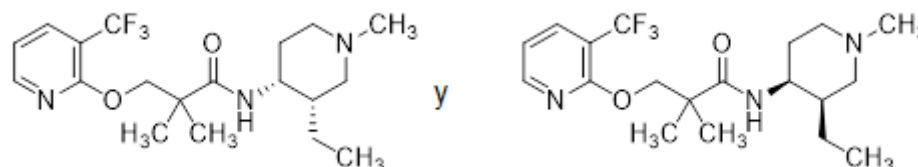
[0678] PASO C: *trans*-N-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0679] A una solución de 2,2-dimetil-N-(*trans*-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (5,46 g, 15,2 mmol) y formaldehído (37%, 2,33 mL, 30,1 mmol) en MeOH (35 mL) se agregó cianotrihidroborato de sodio (1,89 g, 30,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método B) y las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (4,31 g, 76%).

[0680] EJEMPLO 110: *trans*-N-(3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



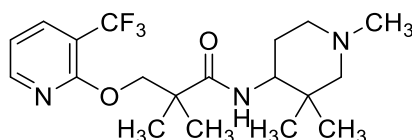
[0681] EJEMPLO 111: *cis*-N-(3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0682] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,104 g, 0,456 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (170 mg, 0,456 mmol, 1 eq) proporcionó una mezcla de los compuestos del título, que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como película de color pardo claro (29,3 mg, 17%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película de color pardo claro (42,4 mg, 24%). Pico 1: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,99 - 1,08 (m, 1 H), 1,31 (app d, $J = 3,9$ Hz, 6 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 1,74 (br s, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1

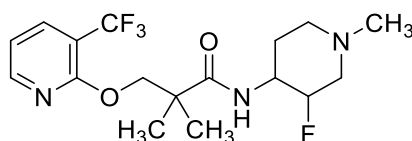
H), 2,28 (s, 3 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,45 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{28}F_3N_3O_2$, 388,21; encontrado, 388,5. Pico 2: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,04 - 1,46 (m, 9 H), 1,77 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 6 H), 4,04 - 4,13 (m, 1 H), 4,37 - 4,55 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,31 - 8,40 (m, 1 H). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{28}F_3N_3O_2$, 388,2; encontrado, 388,5.

[0683] EJEMPLO 112: 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1,3,3-trimetilpiperidin-4-il)propanamida



[0684] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,438 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (164 mg, 0,438 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (53,9 mg, 32%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,81 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 1,32 (s, 6 H), 1,47 - 1,54 (m, 1 H), 1,72 - 1,83 (m, 1 H), 1,87 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,50 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 2,77 - 2,90 (m, 1 H), 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{28}F_3N_3O_2$, 388,21; encontrado, 388,4.

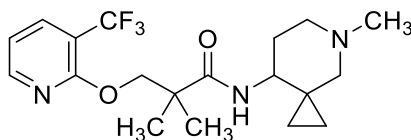
[0685] EJEMPLO 113: *N*-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0686] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,104 g, 0,456 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (166 mg, 0,456 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (56,6 mg, 33%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (app d, $J = 2,9$ Hz, 6 H), 1,59 - 1,71 (m, 1 H), 1,97 (dd, $J = 12,7, 3,9$ Hz, 1 H), 2,15 (s, 1 H), 2,27 (m, 4 H), 2,85

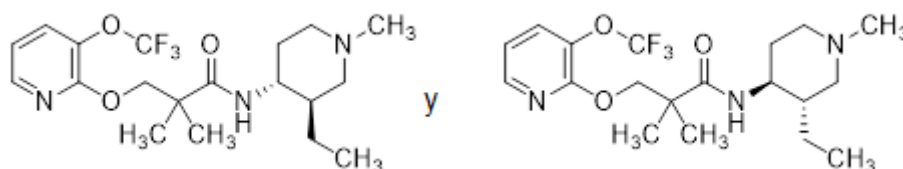
- 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,21 (m, 1 H), 3,82 - 3,97 (m, 1 H), 4,37 - 4,50 (m, 2 H), 4,57 - 4,73 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}F_4N_3O_2$, 378,17; encontrado, 378,4.

[0687] EJEMPLO 114: 2,2-dimetil-*N*-(5-metil-5-azaspiro[2,5]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

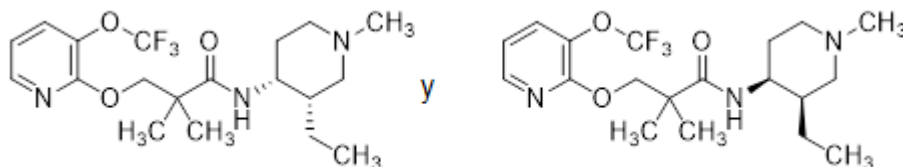


[0688] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 8-amino-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,198 g, 0,874 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 8-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[2,5]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (169 mg, 0,456 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (115,6 mg, 34%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,20 - 0,32 (m, 2 H), 0,34 - 0,41 (m, 1 H), 0,48 - 0,56 (m, 1 H), 1,29 (app d, J = 5,9 Hz, 6 H), 1,70 - 1,76 (m, 1 H), 1,83 (s, 1 H), 2,24 (s, 4 H), 2,33 (br s, 2 H), 2,67 - 2,84 (m, 1 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 4,35 - 4,52 (m, 2 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,30 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{26}F_3N_3O_2$, 386,20; encontrado, 386,4.

[0689] EJEMPLO 115: *N*-(*trans*-3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



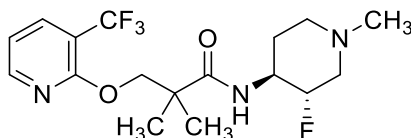
[0690] EJEMPLO 116: *N*-(*cis*-3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0691] Los estereoisómeros *trans* y *cis* del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,122 g, 0,438 mmol) y 4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,438 mmol) en lugar de

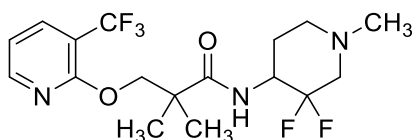
ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (171 mg, 0,438 mmol, 1 eq) proporcionó una mezcla de los compuestos del título, que se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el estereoisómero *trans* (primer pico de elución) como película incolora (24,1 mg, 14%) y el estereoisómero *cis* (segundo pico de elución) como una película incolora (12,5 mg, 7,1%). Pico 1: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,99 - 1,11 (m, 1 H), 1,30 (app d, $J = 2,7$ Hz, 6 H), 1,49 - 1,62 (m, 3 H), 1,74 (s, 2 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,83 - 2,90 (m, 1 H), 2,95 - 3,00 (m, 1 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 4,40 (d, $J = 1,7$ Hz, 2 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 8,06 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 404,21; encontrado, 404,4. Pico 2: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,32 (m, 9 H), 1,65 - 1,82 (m, 3 H), 2,24 (m, 4 H), 2,41 - 2,59 (m, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 8,11 - 8,15 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 404,21; encontrado, 404,4.

[0692] EJEMPLO 117: *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



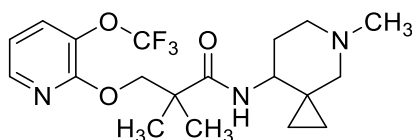
[0693] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (0,058 g, 0,27 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (97 mg, 0,266 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color gris claro (62,3 mg, 62%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (app d, $J = 18,1$ Hz, 6 H), 1,49 - 1,63 (m, 1 H), 1,82 - 1,92 (m, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 3,12 (br dd, $J = 6,0, 4,8$ Hz, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 4,39 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,42 - 4,60 (m, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$, 378,17; encontrado, 378,3.

[0694] EJEMPLO 118: *N*-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



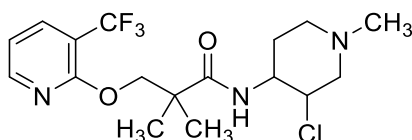
[0695] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,090 g, 0,38 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (145 mg, 0,38 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (88,5 mg, 59%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33 (app d, $J = 13,9$ Hz, 6 H), 1,75 - 1,91 (m, 2 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,33 (m, 4 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 3,05 - 3,14 (m, 1 H), 4,19 - 4,33 (m, 1 H), 4,41 - 4,53 (m, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,31 - 8,37 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 396,16; encontrado, 396,3.

[0696] EJEMPLO 119: 2,2-dimetil-*N*-(5-metil-5-azaspiro[2,5]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



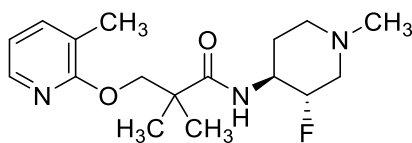
[0697] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,123 g, 0,442 mmol) y 8-amino-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,442 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 8-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[2,5]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (171 mg, 0,442 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (32,9 mg, 19%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,20 - 0,32 (m, 2 H), 0,41 (br d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 0,51 (s, 1 H), 1,28 (app d, $J = 1,0$ Hz, 6 H), 1,75 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 1 H), 2,24 (m, 4 H), 2,33 (br d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 2,68 - 2,81 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 402,19; encontrado, 402,3.

[0698] EJEMPLO 120: *N*-(3-cloro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



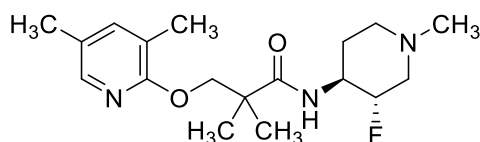
[0699] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3-cloropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,169 g, 0,490 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 3-cloro-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3-cloropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (186 mg, 0,49 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (6,4 mg, 3,3%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (app d, $J = 8,5$ Hz, 6 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,36 - 4,52 (m, 3 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 394,14; encontrado, 394,3.

[0700] EJEMPLO 121: *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



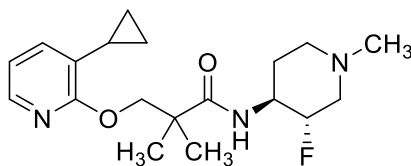
[0701] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,061 g, 0,29 mmol) y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (0,058 g, 0,27 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida (82 mg, 0,266 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (71,0 mg, 83%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,31 (s, 6 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 3,07 - 3,16 (m, 1 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 4,30 (d, $J = 1,7$ Hz, 2 H), 4,41 - 4,60 (m, 1 H), 6,83 (dd, $J = 7,1, 5,1$ Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$, 324,20; encontrado, 324,4.

[0702] EJEMPLO 122: 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



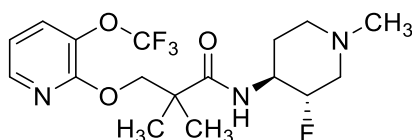
[0703] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,065 g, 0,29 mmol) y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo (0,058 g, 0,27 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo, la metilación reductiva de 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (86 mg, 0,266 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (35,2 mg, 39%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (app d, *J* = 1,5 Hz, 6 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 2,05 - 2,14 (m, 5 H), 2,19 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,72 - 2,80 (m, 1 H), 3,06 - 3,16 (m, 1 H), 3,83 - 3,94 (m, 1 H), 4,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 2 H), 4,41 - 4,58 (m, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₈FN₃O₂, 338,22; encontrado, 338,3.

[0704] EJEMPLO 123: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



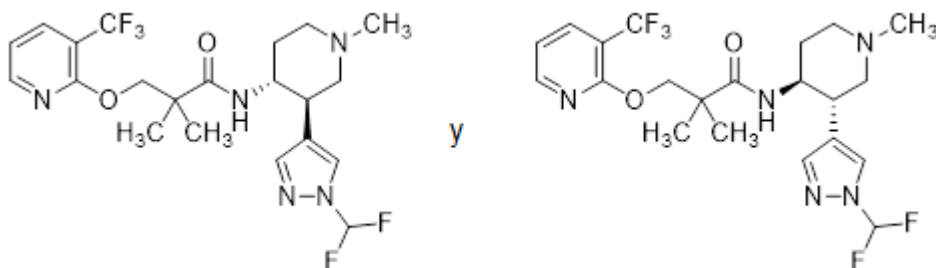
[0705] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (73 mg, 0,29 mmol) y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo (0,058 g, 0,27 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo, la metilación reductiva de 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (89 mg, 0,266 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (5,7 mg, 4,6%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,65 (br d, *J* = 3,9 Hz, 2 H), 0,91 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,35 (s, 6 H), 1,80 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 - 2,37 (m, 1 H), 2,82 - 2,97 (m, 3 H), 3,10 - 3,25 (m, 2 H), 3,37 - 3,54 (m, 1 H), 3,58 - 3,88 (m, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 4,35 (br s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 6,86 (br s, 1 H), 7,25 (br s, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₈FN₃O₂, 350,22; encontrado, 350,3.

[0706] EJEMPLO 124: *N*-((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0707] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,082 g, 0,29 mmol) y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butilo (0,058 g, 0,27 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y trans-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butilo, la metilación reductiva de *N*-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (101 mg, 0,266 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color beige pálido (74,4 mg, 71%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,31 (app d, *J* = 14,6 Hz, 6 H), 1,50 - 1,62 (m, 1 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 - 2,80 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 1 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 4,35 - 4,60 (m, 3 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 8,37 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₃F₄N₃O₃, 394,17; encontrado, 394,3.

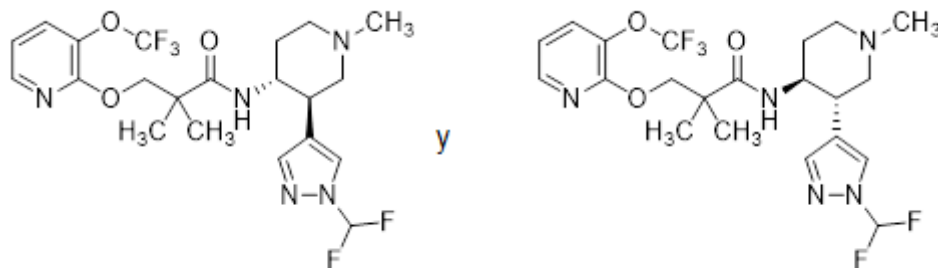
[0708] EJEMPLO 125: *trans-N*-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0709] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo (0,120 g, 0,380 mmol, 1 eq) en lugar de trans-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo, la metilación reductiva de *N*-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (175 mg, 0,38 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (3,7 mg, 1,7%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,14 - 1,18 (m, 3 H), 2,08 - 2,14 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,21 - 3,27 (m, 1 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 3 H), 4,19 - 4,25 (m, 2 H), 4,36 - 4,44 (m, 1 H), 7,02 - 7,13 (m,

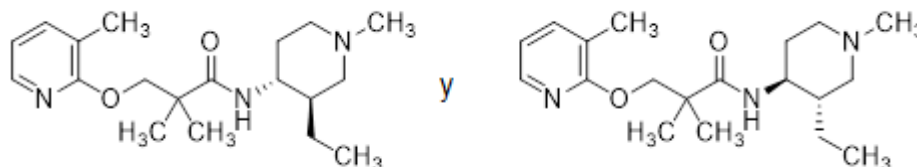
1 H), 7,27 - 7,70 (m, 2 H), 7,97 (s, 2 H), 8,29 - 8,37 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{26}F_5N_5O_2$, 476,20; encontrado, 476,3.

[0710] EJEMPLO 126: *trans-N*-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0711] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,120 g, 0,430 mmol) y 4-amino-3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (0,136 g, 0,430 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans-N*-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (205 mg, 0,43 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (9,0 mg, 3,5%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,33 - 3,37 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 4,18 - 4,27 (m, 2 H), 4,32 - 4,40 (m, 1 H), 7,02 (ddd, $J = 7,8, 5,0, 0,8$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 3 H), 7,95 - 7,99 (m, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{26}F_5N_5O_3$, 492,20; encontrado, 492,4.

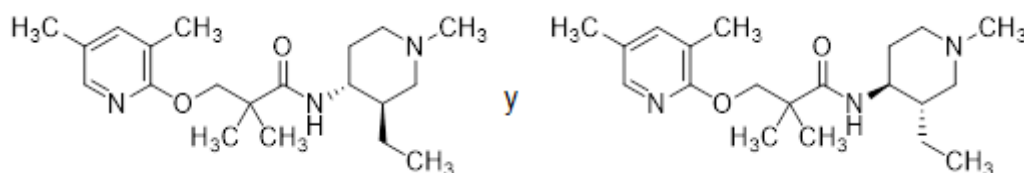
[0712] EJEMPLO 127: *trans-N*-(3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



[0713] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,070 g, 0,34 mmol) y *trans*-4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,076 g, 0,34 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-

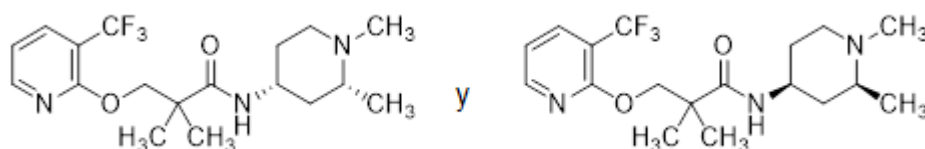
(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamido)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-*N*-(3-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida (107 mg, 0,335 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (23,5 mg, 21%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,08 (m, 1 H), 1,31 (s, 6 H), 1,56 (br s, 3 H), 1,74 (t, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,00 - 2,09 (m, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 2 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 4,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 2 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₃₁N₃O₂, 334,24; encontrado, 334,3.

[0714] EJEMPLO 128: *trans*-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



[0715] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,070 g, 0,31 mmol) y *trans*-4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,072 g, 0,31 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(3-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (105 mg, 0,314 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (19,8 mg, 18%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,79 (s, 3 H), 0,97 - 1,07 (m, 1 H), 1,30 (s, 6 H), 1,47 - 1,59 (m, 3 H), 1,74 (s, 2 H), 2,02 - 2,09 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,83 - 3,00 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 4,22 - 4,32 (m, 2 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₃₃N₃O₂, 348,26; encontrado, 348,3.

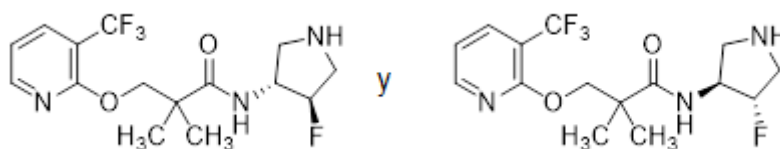
[0716] EJEMPLO 129: *cis*-*N*-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0717] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo (0,081 g, 0,38 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-

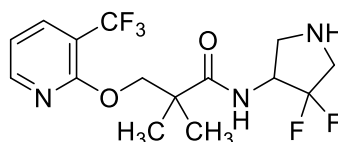
amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *cis*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *cis*-2,2-dimetil-*N*-(2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (137 mg, 0,38 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (92,7 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,29 (m, 7 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,73 - 1,85 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,86 - 2,96 (m, 1 H), 3,70 - 3,87 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 7,89 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 374,20; encontrado, 374,3.

[0718] EJEMPLO 130: *trans*-*N*-(4-fluoropirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0719] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, (PASOS A y B) usando 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo (0,078 g, 0,38 mmol) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. La desprotección de *N*-Boc de *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,157 g, 0,349 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (9,6 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (app d, $J = 2,3$ Hz, 6 H), 3,40 - 3,49 (m, 1 H), 3,57 - 3,81 (m, 3 H), 4,42 (m, 3 H), 5,15 - 5,34 (m, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$, 350,14; encontrado, 350,3.

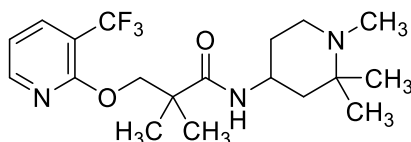
[0720] EJEMPLO 131: *N*-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0721] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109 (PASOS A y B) usando 4-amino-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,450 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. La desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,45 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó

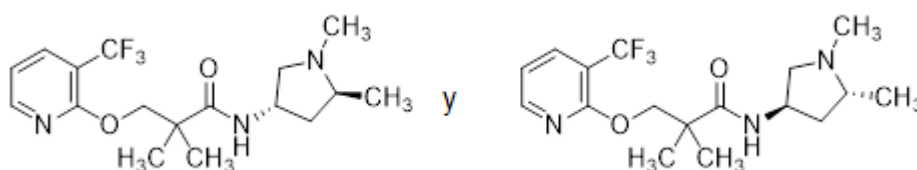
por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (122,3 mg, 74%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,34 (app d, $J = 10,6$ Hz, 6 H), 2,78 - 2,92 (m, 1 H), 3,01 - 3,16 (m, 1 H), 3,23 - 3,28 (m, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 4,39 - 4,62 (m, 3 H), 7,02 - 7,15 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H), 8,25 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 368,13; encontrado, 368,3.

[0722] EJEMPLO 132: 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-*N*-(1,2,2-trimetilpiperidin-4-il)propanamida



[0723] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,108 g, 0,304 mmol, 1eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2,2-dimetilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(2,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (114 mg, 0,304 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color verde amarillento (31,8 mg, 27%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,02 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,28 (s, 6 H), 1,38 (s, 1 H), 1,48 - 1,54 (m, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 1 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,50 - 2,71 (m, 2 H), 3,86 - 4,03 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 1 H), 8,24 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 388,21; encontrado, 388,4.

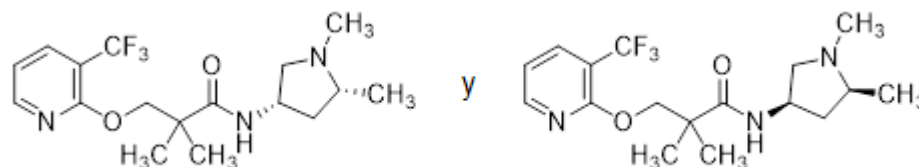
[0724] EJEMPLO 133: *trans*-*N*-(1,5-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0725] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando *trans*-4-amino-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,061 g, 0,30 mmol) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-2,2-dimetil-*N*-(5-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (105 mg, 0,304 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo (69,5 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,29 (s, 6 H), 1,75 - 1,93 (m, 2 H), 2,16 (dd, $J = 9,8, 8,2$ Hz, 1 H), 2,29 (s,

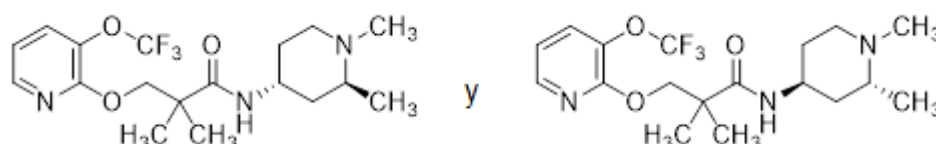
3 H), 2,40 - 2,54 (m, 1 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 4,24 - 4,35 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,19; encontrado, 360,3.

[0726] EJEMPLO 134: *cis-N*-(1,5-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0727] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando *cis*-4-amino-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,061 g, 0,30 mmol) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *cis*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *cis*-2,2-dimetil-*N*-(5-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (106 mg, 0,308 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color amarillo pálido (76,4 mg, 69%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,29 (app d, $J = 1,6$ Hz, 6 H), 1,30 - 1,36 (m, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,39 - 2,53 (m, 2 H), 2,82 - 2,93 (m, 1 H), 4,21 - 4,33 (m, 1 H), 4,41 (d, $J = 0,8$ Hz, 2 H), 7,08 (dd, $J = 7,2, 5,1$ Hz, 1 H), 7,90 - 8,04 (m, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,19; encontrado, 360,3.

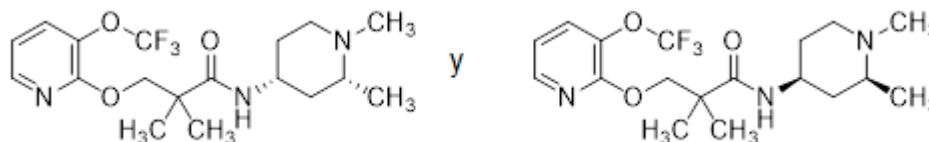
[0728] EJEMPLO 135: *trans-N*-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0729] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,100 g, 0,358 mmol) y *trans*-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,077 g, 0,36 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-2,2-dimetil-*N*-(2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (134 mg, 0,358 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (15,9 mg, 8,8%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,32 (app d, $J = 15,4$

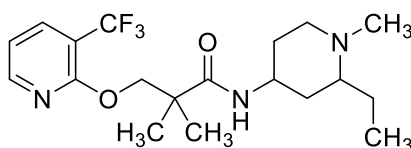
Hz, 6 H), 1,40 (br s, 3 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 1,98 (br s, 3 H), 2,77 - 2,94 (m, 3 H), 3,10 - 3,23 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 4,13 (br d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 4,42 (br d, $J = 16,0$ Hz, 2 H), 6,98 - 7,10 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 8,12 (br s, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_3$, 390,19; encontrado, 390,4.

[0730] EJEMPLO 136: *cis*-*N*-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0731] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,100 g, 0,358 mmol) y *cis*-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,077 g, 0,36 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *cis*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *cis*-2,2-dimetil-*N*-(2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (134 mg, 0,358 mmol, 1 eq) proporcionó el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Método) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (27,4 mg, 15%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,30 (br s, 6 H), 1,38 (br d, $J = 5,7$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,94 (m, 2 H), 2,01 - 2,21 (m, 2 H), 2,87 (br s, 3 H), 3,08 - 3,26 (m, 2 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,93 - 4,09 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 6,95 - 7,09 (m, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 8,04 - 8,16 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_3$, 390,19; encontrado, 390,4.

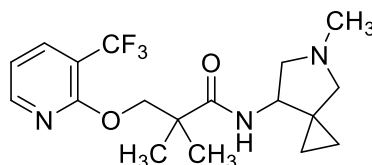
[0732] EJEMPLO 137: *N*-(2-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0733] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 4-amino-2-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,110 g, 0,376 mmol, 1,1) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(2-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (128 mg, 0,342 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color rojo (29,6 mg, 22%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20 (d, $J = 12,2$ Hz, 1

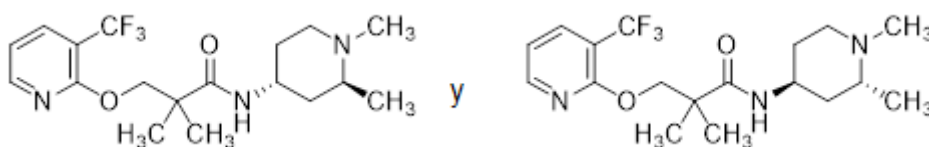
H), 1,28 - 1,32 (m, 6 H), 1,33 - 1,42 (m, 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,81 (m, 2 H), 1,81 - 1,98 (m, 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 4 H), 2,85 - 2,95 (m, 1 H), 3,65 - 3,83 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,01 - 7,17 (m, 1 H), 7,91 - 8,04 (m, 1 H), 8,27 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{28}F_3N_3O_2$, 388,21; encontrado, 388,4.

[0734] EJEMPLO 138: 2,2-dimetil-N-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0735] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 7-amino-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,073 g, 0,34 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 7-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de 2,2-dimetil-N-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (122 mg, 0,342 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (103,7 mg, 82%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,44 - 0,55 (m, 1 H), 0,64 (s, 2 H), 0,69 - 0,80 (m, 1 H), 1,31 (s, 6 H), 2,37 (s, 3 H), 2,44 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 1 H), 2,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 7,01 - 7,13 (m, 1 H), 7,85 - 8,03 (m, 1 H), 8,27 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$, 372,18; encontrado, 372,5.

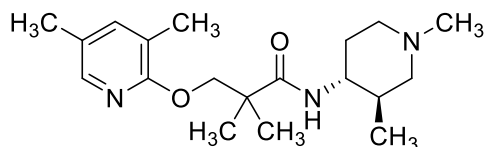
[0736] EJEMPLO 139: *trans*-N-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



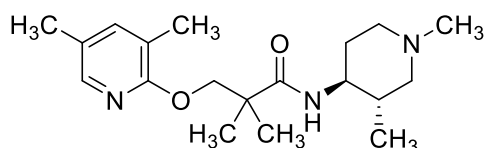
[0737] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando *trans*-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,081 g, 0,380 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-2,2-dimetil-N-(2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (137 mg, 0,38 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (98,5 mg, 69%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, $J = 6,51$ Hz, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,64 - 1,84 (m, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,37 (s, 1 H), 2,46 - 2,57 (m, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 2

H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H), 8,29 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,20; encontrado, 374,4.

[0738] EJEMPLO 140: *N*-((3*R*,4*R*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida

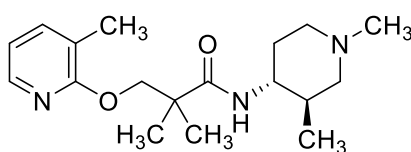


[0739] EJEMPLO 141: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida

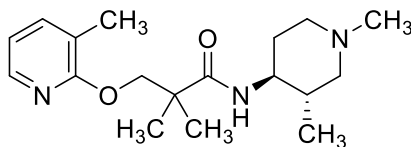


[0740] Los compuestos del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,150 g, 0,672 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, la metilación reductiva de *trans*-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-metilpiperidin-4-il)propanamida (215 mg, 0,672 mmol, 1 eq) proporcionó *N*-(*trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida racémico. El racemato se resolvió por SFC quiral preparativa para proporcionar un primer pico de elución, que se le asignó la configuración (3*R*,4*R*)-estereo (24,6 mg, 11%), y un segundo pico de elución, que se le asignó la configuración (3*S*,4*S*)-estereo (22,1 mg, 9,8%). Los compuestos del título se obtuvieron (sin recristalización) como películas incoloras. Pico 1: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,66 - 1,80 (m, 3 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_2$, 334,24; encontrado, 334,4. Pico 2: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,30 (s, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,66 - 1,80 (m, 3 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_2$, 334,24; encontrado, 334,4.

[0741] EJEMPLO 142: *N*-((3*R*,4*R*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida

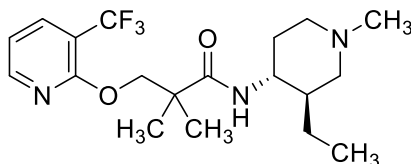


[0742] EJEMPLO 143: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida

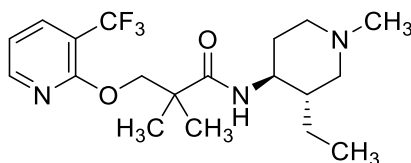


[0743] Los compuestos del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,500 g, 2,39 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-2,2-dimetil-*N*-(3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida (0,730 g, 2,39 mmol, 1 eq) proporcionó *trans*-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida racémico. El racemato se resolvió por SFC quiral preparativa para proporcionar un primer pico de elución, que se le asignó la configuración (3*R*,4*R*)-estereo (151,3 mg, 18%), y un segundo pico de elución, que se le asignó la configuración (3*S*,4*S*)-estereo (179,4 mg, 21%). Los enantiómeros separados se trataron con HCl 4 M en dioxano y se recrystalizaron para proporcionar una sal de HCl de los compuestos del título como sólidos blancos. Pico 1: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 6,84 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₈H₂₉N₃O₂, 320,23; encontrado, 320,4. Pico 2: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,31 (s, 6 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,91 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 6,84 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₈H₂₉N₃O₂, 320,23; encontrado, 320,4.

[0744] EJEMPLO 144: *N*-((3*R*,4*R*)-3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

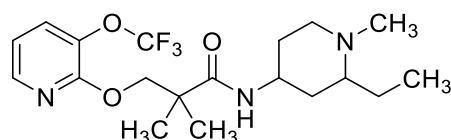


[0745] EJEMPLO 145: *N*-((3*S*,4*S*)-3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0746] Los compuestos del título se prepararon de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,200 g, 0,760 mmol) y *trans*-4-amino-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,173 g, 0,760 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-*N*-(3-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (284 mg, 0,76 mmol, 1 eq) proporcionó *trans*-*N*-(3-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida racémico. El racemato se resolvió por SFC quiral preparativa para proporcionar un primer pico de elución, que se le asignó la configuración (3*R*,4*R*)-estereo (17,8 mg, 6,1%), y un segundo pico de elución, que se le asignó la configuración (3*S*,4*S*)-estereo (24,0 mg, 8,2%). Los compuestos del título se obtuvieron como películas incoloras. Pico 1: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,99 - 1,08 (m, 1 H), 1,31 (app d, *J* = 3,9 Hz, 6 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 1,74 (br s, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,45 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₉H₂₈F₃N₃O₂, 388,21; encontrado, 388,5. Pico 2: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,99 - 1,08 (m, 1 H), 1,31 (app d, *J* = 3,9 Hz, 6 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 1,74 (br s, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,45 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₉H₂₈F₃N₃O₂, 388,21; encontrado, 388,5.

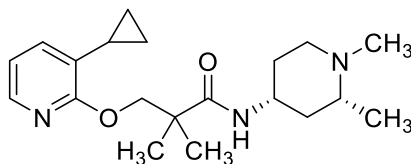
[0747] EJEMPLO 146: *N*-(2-etil-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0748] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,090 g, 0,32 mmol) y 4-amino-2-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,123 g, 0,419 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *N*-(2-etilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (125 mg, 0,322 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color amarillo claro (44,7 mg, 34%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,99 (s, 3 H), 1,31 (app d, *J* = 2,5 Hz, 6 H), 1,54 -

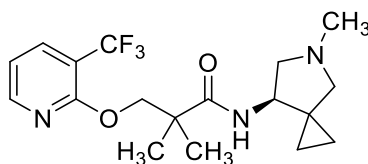
1,69 (m, 1 H), 1,74 - 1,88 (m, 2 H), 1,92 - 2,24 (m, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 3,08 - 3,24 (m, 2 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,90 - 4,07 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 8,07 - 8,16 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{28}F_3N_3O_3$, 404,22; encontrado, 404,4.

[0749] EJEMPLO 147: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



[0750] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,090 g, 0,34 mmol) y (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,074 g, 0,34 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (2*R*,4*R*)-4-(3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)propanamida (114 mg, 0,344 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película incolora (38,4 mg, 32%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,66 (dd, $J = 5,3, 1,9$ Hz, 2 H), 0,92 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 2 H), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H), 1,30 (s, 6 H), 1,49 - 1,62 (m, 1 H), 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 6,76 - 6,90 (m, 1 H), 7,13 - 7,26 (m, 1 H), 7,77 - 7,94 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{31}N_3O_2$, 346,25; encontrado, 346,3.

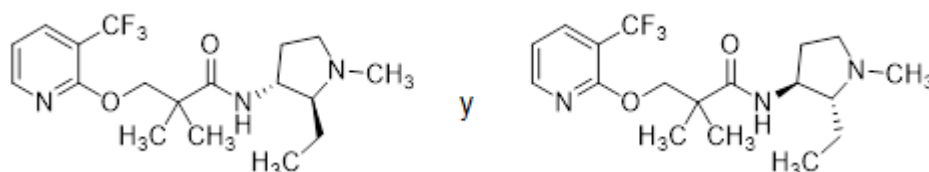
[0751] EJEMPLO 148: (*R*)-2,2-dimetil-*N*-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0752] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando (*R*)-7-amino-5-azaspiro[2,4]heptana-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,065 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (*R*)-7-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo, la metilación reductiva de (*R*)-2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (109 mg, 0,304 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (85,2 mg, 75%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,43 - 0,53 (m, 1 H), 0,57 - 0,68 (m, 2 H), 0,70 - 0,80 (m, 1 H), 1,30 (s, 6 H), 2,37

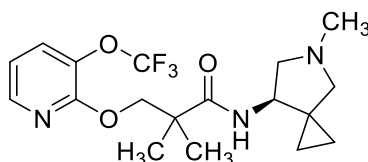
(s, 3 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,57 - 2,64 (m, 1 H), 2,69 - 2,79 (m, 1 H), 2,91 - 3,06 (m, 1 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 7,01 - 7,15 (m, 1 H), 7,90 - 8,03 (m, 1 H), 8,24 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$, 372,19; encontrado, 372,5.

[0753] EJEMPLO 149: *trans*-*N*-(2-etil-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0754] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando *trans*-3-amino-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,065 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-etilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de *trans*-*N*-(2-etilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (0,109 g, 0,304 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (84,2 mg, 74%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,30 (app d, $J = 5,5$ Hz, 6 H), 1,34 - 1,46 (m, 1 H), 1,48 - 1,58 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,38 - 2,53 (m, 1 H), 2,90 - 3,01 (m, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 4,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,02 - 7,15 (m, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 8,26 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,21; encontrado, 374,4.

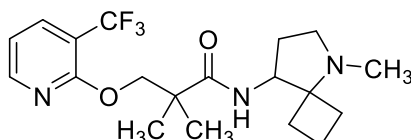
[0755] EJEMPLO 150: (*R*)-2,2-dimetil-*N*-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0756] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,080 g, 0,29 mmol) y (*R*)-7-amino-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,061 g, 0,29 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (*R*)-7-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo, y la metilación reductiva de (*R*)-2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (107 mg, 0,287 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como

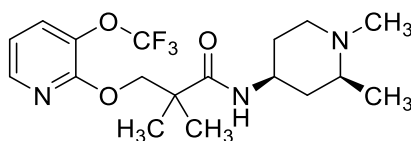
una película de color amarillo claro (53,3 mg, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,36 - 0,52 (m, 1 H), 0,59 - 0,76 (m, 3 H), 1,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 3 H), 1,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 3 H), 2,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 1 H), 2,52 - 2,75 (m, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 1 H), 3,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 4,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₄F₃N₃O₃, 388,18; encontrado, 388,4.

[0757] EJEMPLO 151: 2,2-dimetil-*N*-(5-metil-5-azaspiro[3,4]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0758] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando 8-amino-5-azaspiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,069 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de 8-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo, y la metilación reductiva de (*R*)-2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[3,4]octan-8-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (113 mg, 0,304 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película de color amarillo claro (93,3 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 1,92 (br d, *J* = 5,9 Hz, 4 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 2,38 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,49 - 2,63 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,96 - 3,07 (m, 1 H), 3,66 - 3,81 (m, 1 H), 4,42 - 4,49 (m, 2 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 7,10 (ddd, *J* = 7,5, 5,0, 0,6 Hz, 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 1 H), 8,31 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₆F₃N₃O₂, 386,21; encontrado, 386,5.

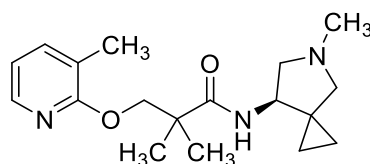
[0759] EJEMPLO 152: *N*-((2*S*,4*S*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0760] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,100 g, 0,358 mmol) y (2*S*,4*S*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,077 g, 0,36 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (2*S*,4*S*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, y la metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-((2*S*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-

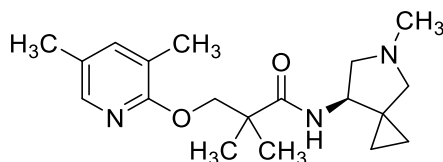
il)oxi)propanamida (134 mg, 0,358 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (46,3 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 1,75 - 1,89 (m, 1 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,08 - 3,20 (m, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 1 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,89 - 4,09 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 6,97 - 7,09 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 8,00 - 8,15 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₃, 390,20; encontrado, 390,3.

[0761] EJEMPLO 153: (R)-2,2-dimetil-N-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



[0762] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,080 g, 0,38 mmol) y (R)-7-amino-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,081 g, 0,38 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (R)-7-(2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamido)-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de (R)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)-N-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)propanamida (116 mg, 0,382 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como una película de color pardo claro (88,6 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,41 - 0,48 (m, 1 H), 0,63 (s, 2 H), 0,70 - 0,79 (m, 1 H), 1,30 (app d, J = 5,1 Hz, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,43 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,56 - 2,63 (m, 1 H), 2,68 - 2,73 (m, 1 H), 2,91 - 2,99 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 3 H), 6,80 - 6,88 (m, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₇N₃O₂, 318,22; encontrado, 318,5.

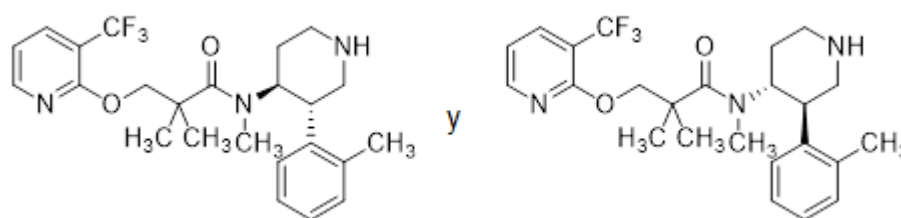
[0763] EJEMPLO 154: (R)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-N-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)propanamida



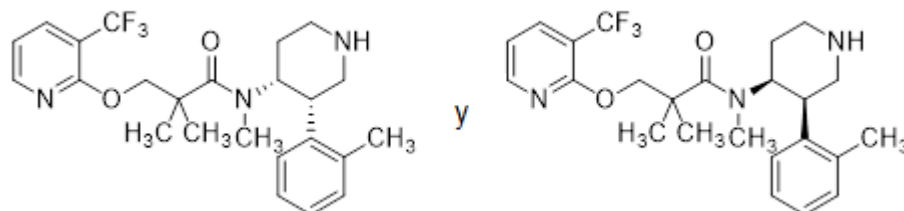
[0764] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 109, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,080 g, 0,36 mmol) y (R)-7-amino-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,076 g, 0,36 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-4-amino-3-metilpiperidina-1-

carboxilato de *terc*-butilo, HCl. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (*R*)-7-(3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-5-azaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo, y la metilación reductiva de (*R*)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)propanamida (114 mg, 0,358 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (92,6 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,61 - 0,70 (m, 1 H), 0,74 - 0,89 (m, 3 H), 1,32 (app d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,27 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 3,56 - 3,76 (m, 2 H), 4,29 (s, 3 H), 7,38 (dd, *J* = 1,5, 0,6 Hz, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H); ESI-MS [*M*+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₉N₃O₂, 332,23; encontrado, 332,5.

[0765] EJEMPLO 155: *N*,2,2-trimetil-*N*-(*trans*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



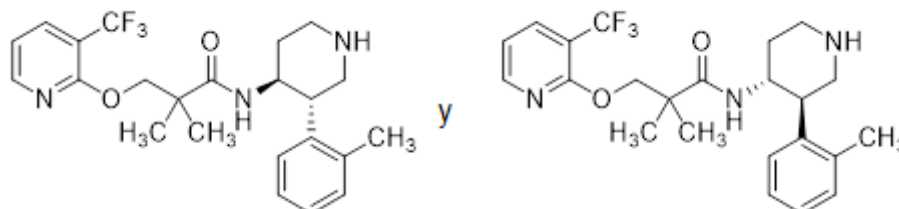
[0766] EJEMPLO 156: *N*,2,2-trimetil-*N*-(*cis*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0767] Una solución de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo sal de TFA (17 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,5 mL) y TFA (0,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar los estereoisómeros *trans* y *cis* del título como sales de TFA. El pico mayor se asignó al estereoisómero *trans* y el pico menor se asignó al estereoisómero *cis* en función de la selectividad estérica en la reacción. Pico mayor: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,06 (br s, 3 H), 1,11 - 1,24 (m, 3 H), 1,95 - 2,15 (m, 2 H), 2,34 - 2,48 (m, 3 H), 2,80 - 2,96 (m, 3 H), 3,05 (t, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 3,37 - 3,52 (m, 2 H), 3,56 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 4,31 - 4,43 (m, 2 H), 6,44 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 7,21 (br s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 8,33 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H); ESI-MS [*M*+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₀F₃N₃O₂, 450,2; encontrado, 450,1. Pico menor: ¹H NMR (500 MHz,

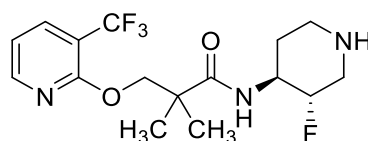
CD₃OD) δ ppm 1,15 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 1,21 (m, 5 H), 2,21 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 3,75 - 3,84 (m, 2 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 4,20 (br s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 7,09 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 4 H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para C₂₄H₃₀F₃N₃O₂, 450,2; encontrado, 450,1.

[0768] EJEMPLO 157: 2,2-dimetil-N-(*trans*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

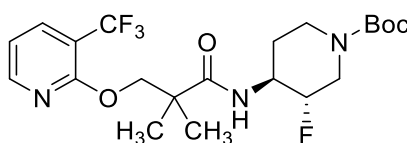


[0769] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 155 y 156, usando 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (34 mg, 0,063 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (35 mg, cuantitativo). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 0,98 - 1,06 (m, 3 H), 1,22 (s, 1 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H), 2,11 - 2,18 (m, 1 H), 2,37 - 2,41 (m, 3 H), 3,06 (t, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,49 - 3,58 (m, 2 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 4,09 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1 H), 7,03 - 7,18 (m, 4 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,25 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para C₂₃H₂₈F₃N₃O₂, 436,2; encontrado, 436,1.

[0770] EJEMPLO 158: N-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0771] PASO A: (3*S*,4*S*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



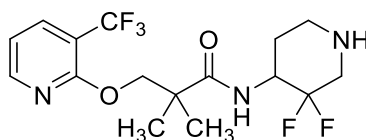
[0772] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 75, usando (3*S*,4*S*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,458 mmol, 1,2 eq) en

lugar de 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 90%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{29}F_4N_3O_4$, 464,21; encontrado, 464,2.

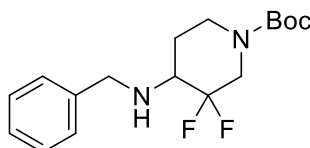
[0773] PASO B: *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0774] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 155 y 156, usando (3*S*,4*S*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (32 mg, 0,069 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (6,1 mg, 19%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33 (app d, J = 7,8 Hz, 6 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 3,16 (ddd, J = 13,1, 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 3,55 (ddd, J = 16,6, 12,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,11 - 4,28 (m, 1 H), 4,37 - 4,51 (m, 2 H), 4,74 - 4,85 (m, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1 H), 7,76 (br d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,30 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{21}F_4N_3O_2$, 364,16; encontrado, 364,1.

[0775] EJEMPLO 159: *N*-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

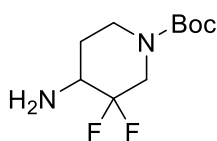


[0776] PASO A: 4-(bencilamino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



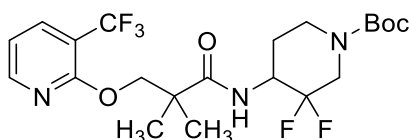
[0777] Una mezcla de 3,3-difluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,531 mmol), fenilmetanamina (56,9 mg, 0,531 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (450 mg, 2,13 mmol) en DCM (5,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna NH) eluyendo con un gradiente de 0-15% metanol en DCM. El compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (68 mg, 39%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_2N_2O_2$, 327,18; encontrado, 327,1.

[0778] PASO B: 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0779] Una mezcla de 4-(bencilamino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (68 mg, 0,208 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 2,2 mg, 0,021 mmol) en metanol (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo de H₂) durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (49 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+Na]⁺ calculado para C₁₀H₁₈F₂N₂O₂, 259,12; encontrado, 259,1.

[0780] PASO C: 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

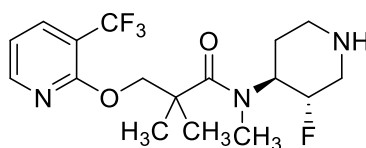


[0781] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 75, usando 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 mg, 0,093 mmol, 1 eq) en lugar de 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título (15 mg, 34%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₈F₅N₃O₄, 482,20; encontrado, 482,1.

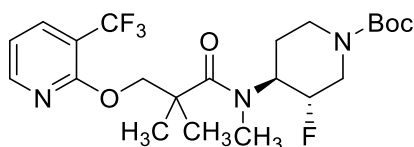
[0782] PASO D: *N*-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0783] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 155 y 156, usando 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,031 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (5,5 mg, 36%). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,36 (app d, *J* = 8,8 Hz, 6 H), 2,02 - 2,23 (m, 2 H), 3,12 - 3,26 (m, 1 H), 3,42 - 3,65 (m, 2 H), 3,74 - 3,88, (m, 1 H), 4,50 (q, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 7,3, 5,1 Hz, 1 H), 7,60 - 7,79 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,31 - 8,47 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₀F₅N₃O₂, 382,15; encontrado, 382,0.

[0784] EJEMPLO 160: *N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0785] PASO A: (3*S*,4*S*)-3-fluoro-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

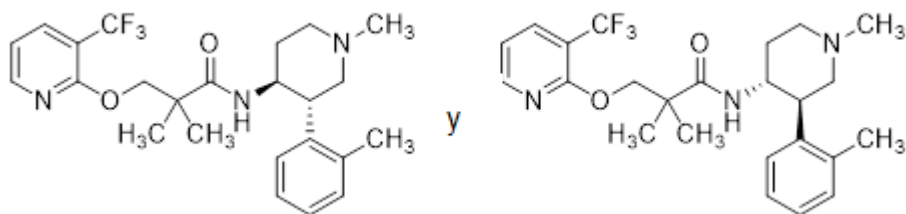


[0786] A una solución de (3S,4S)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,086 mmol) en DMF (0,86 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 6,90 mg, 0,173 mmol) seguido por yoduro de metilo (5,4 µL, 0,086 mmol) en DMF (0,1 mL). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Otra alícuota de yoduro de metilo (5,4 µL, 0,086 mmol) en DMF (0,1 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El bruto producto resultante se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (8 mg, 19%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{31}F_4N_3O_4$, 478,23; encontrado, 478,1.

[0787] PASO B: *N*-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0788] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 155 y 156, usando (3S,4S)-3-fluoro-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7 mg, 0,015 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (7 mg, cuantitativo). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,47 (app d, $J = 4,8$ Hz, 6 H), 1,92 - 2,06 (m, 1 H), 2,11 - 2,29 (m, 1 H), 3,16 (m, 5 H), 3,40 - 3,51 (m, 1 H), 3,70 - 3,80 (m, 1 H), 4,34 - 4,49 (m, 1 H), 4,50 - 4,63 (m, 2 H), 4,98 - 5,24 (m, 1 H), 7,10 (dd, $J = 7,5$, 5,1 Hz, 1 H), 7,96 - 8,07 (m, 1 H), 8,29 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}F_4N_3O_2$, 378,17; encontrado, 378,1.

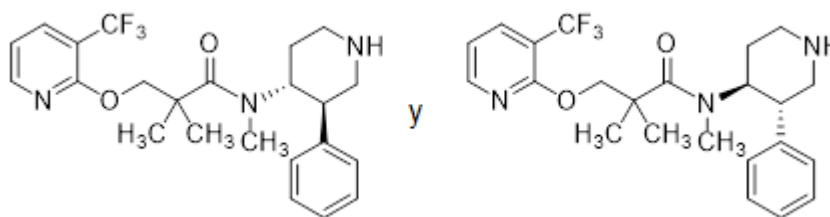
[0789] EJEMPLO 161: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-1-metil-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0790] A una solución de 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida sal de TFA (32 mg, 0,058 mmol) en DCM (582 µL) se agregó formaldehído (4,8 µL, 0,18 mmol), triacetoxihidroboborohidruro de sodio (37,0 mg, 0,175 mmol) y DIPEA (11,2 µL, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se

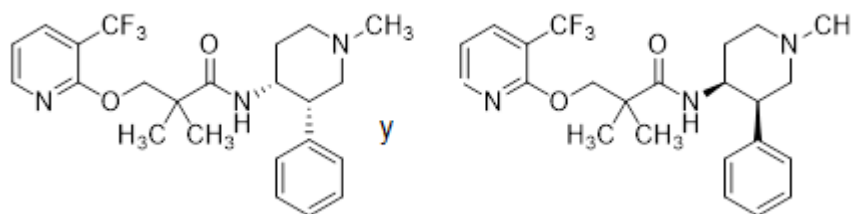
purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (7,2 mg, 22%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 2,03 - 2,21 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 3,15 (t, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 3,26 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 3,49 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 3,55 - 3,69 (m, 2 H), 4,10 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,30 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 4,39 - 4,54 (m, 1 H), 7,03 - 7,20 (m, 4 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 8,24 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 450,2; encontrado, 450,1.

[0791] EJEMPLO 162: *trans*-N,2,2-trimetil-N-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

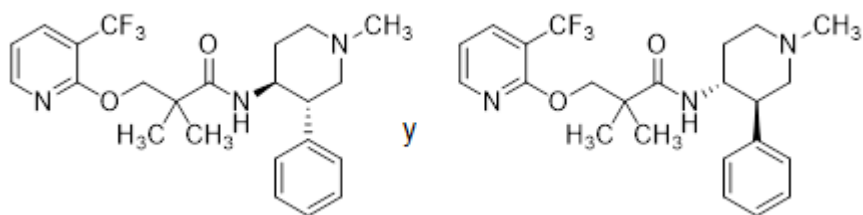


[0792] A una mezcla de 3-fenil-4-(N,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (35 mg, 65 μmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL) a 25°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 ac. saturado. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 μm , 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 46-76% ACN en agua (que contenía 0,05% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (15 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,00 (br s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,63 - 1,93 (m, 2 H), 2,61 - 3,08 (m, 6 H), 3,08 - 3,28 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,90 - 5,01 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J = 7,5, 5,3$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,35 (m, 5 H), 7,96 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 8,32 (br d, $J = 5,1$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 436,22; encontrado, 436,2.

[0793] EJEMPLO 163: 2,2-dimetil-N-(*cis*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

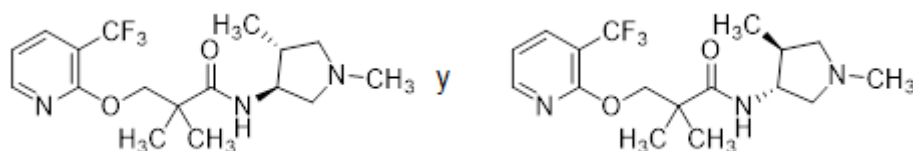


[0794] EJEMPLO 164: 2,2-dimetil-N-(*trans*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

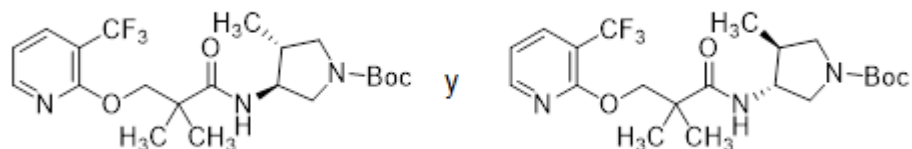


[0795] A una solución de 2,2-dimetil-*N*-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida sal de TFA (87 mg, 0,162 mmol) y paraformaldehído (13,4 μ L, 0,487 mmol) en DCM (1,6 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (103 mg, 0,487 mmol) y DIPEA (85 μ L, 0,487 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en que se agregó EtOAc (30 mL) y NaHCO_3 ac. saturado (10 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 hora. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. El solvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa y SFC quiral para proporcionar el compuesto del título como sus sales de TFA. El pico mayor se asignó arbitrariamente para que fuera el estereoisómero *cis* (17 mg, 24%) y el pico menor fuera el estereoisómero *trans* (4,4 mg, 6,2%). Pico mayor: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,91 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,61 (qd, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,93 (br t, $J = 14,6$ Hz, 2 H), 3,97 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 1 H), 4,25 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 6,78 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,92 - 7,05 (m, 1 H), 7,08 - 7,35 (m, 5 H), 7,88 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,25 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 436,21; encontrado, 436,1. Pico menor: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,05 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 2,31 (s, 4 H), 2,50 - 2,66 (m, 2 H), 2,74 - 2,85 (m, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 4,12 (d, $J = 10,7$ Hz, 1 H), 4,21 - 4,30 (m, 2 H), 6,06 - 6,18 (m, 1 H), 7,05 (dd, $J = 7,3, 5,1$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,26 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 436,21; encontrado, 436,1.

[0796] EJEMPLO 165: *N*-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

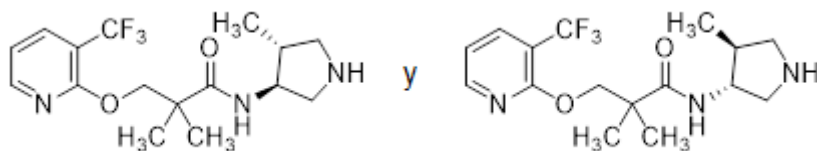


[0797] PASO A: *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0798] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 75, usando *trans*-3-amino-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,300 mmol, 1 eq) en lugar de 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar un aceite incoloro (70 mg, 53%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{30}F_3N_3O_4$, 446,22; encontrado, 446,1.

[0799] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-4-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

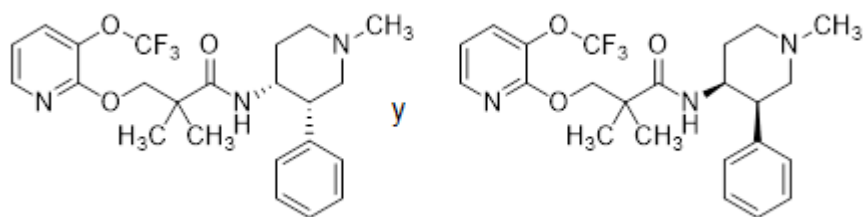


[0800] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 155 y 156, usando 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-4-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (70 mg, 0,157 mmol, 1 eq) en lugar de 3-(*o*-tolil)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El solvente se retiró para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (72 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{21}F_4N_3O_2$, 346,16; encontrado, 346,1.

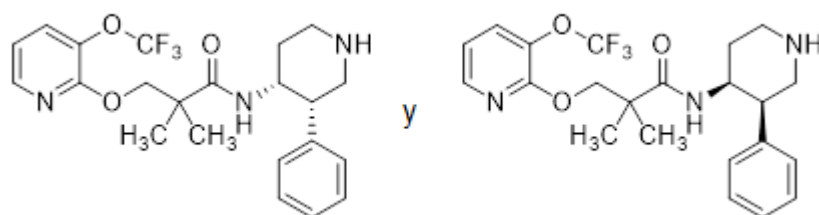
[0801] PASO C: *N*-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0802] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 163 y 164, usando 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-4-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (72 mg, 0,157 mmol, 1 eq) en lugar de 2,2-dimetil-*N*-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (37 mg, 50%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,18; encontrado, 360,1.

[0803] EJEMPLO 166: 2,2-dimetil-*N*-(*cis*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0804] PASO A: 2,2-dimetil-*N*-(*cis*-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

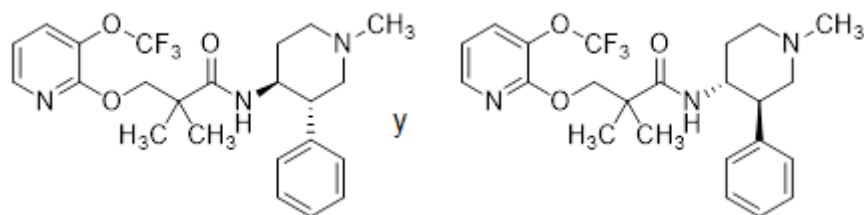


[0805] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 162, usando *cis*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (52 mg, 0,097 mmol, 1 eq) en lugar de 3-fenil-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo. El solvente se retiró para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título (55 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

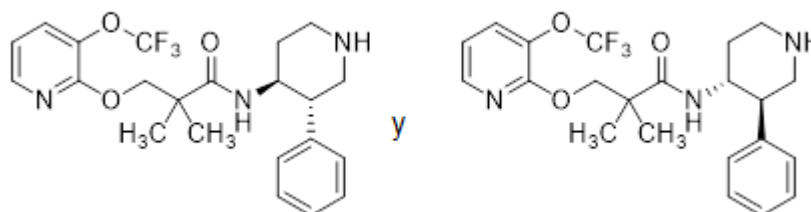
[0806] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-(*cis*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0807] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 163 y 164, usando 2,2-dimetil-*N*-(*cis*-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (45 mg, 0,082 mmol, 1 eq) en lugar de 2,2-dimetil-*N*-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (30 mg, 65%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{28}F_3N_3O_3$, 452,20; encontrado, 452,1.

[0808] EJEMPLO 167: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0809] PASO A: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

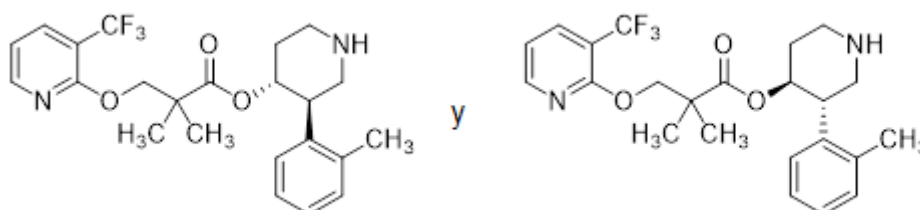


[0810] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 162, usando *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 mg, 0,082 mmol, 1 eq) en lugar de 3-fenil-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo. El solvente se retiró para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título (47 mg, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

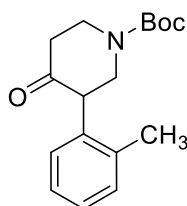
[0811] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-1-metil-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0812] El compuesto del título se preparó de modo similar a los EJEMPLOS 163 y 164, usando 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (53 mg, 0,096 mmol, 1 eq) en lugar de 2,2-dimetil-*N*-(3-fenilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (9,2 mg, 17%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{28}F_3N_3O_3$, 452,20; encontrado, 452,1.

[0813] EJEMPLO 168: *trans*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

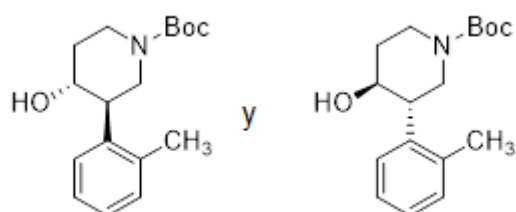


[0814] PASO A: 4-oxo-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



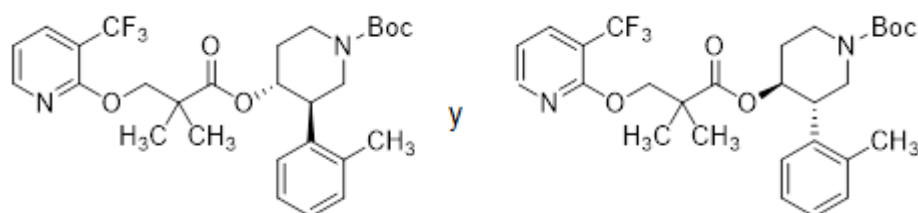
[0815] A una solución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (281,7 mg, 1,25 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (10% en tolueno, 5,08 g, 2,51 mmol) en THF (50 mL) se agregó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,00 g, 25,1 mmol), 1-bromo-2-metil-benceno (4,51 g, 26,4 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (3,62 g, 37,6 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 50°C durante 6 horas y luego se vertió en NaHCO_3 ac. saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,6 g, 36%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 290,18; encontrado $[\text{M}-t\text{-Bu}]$, 234,1.

[0816] PASO B: 4-hidroxi-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo



[0817] A una solución de 3-(*o*-tolil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,46 mmol) en metanol (15 mL) se agregó NaBH_4 (261 mg, 6,91 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 2 horas, y luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc para proporcionar el compuesto del título como una goma de color amarillo (0,6 g, 60%). ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 314,2; encontrado, 314,1.

[0818] PASO C: 4-((2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoil)oxi)-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo



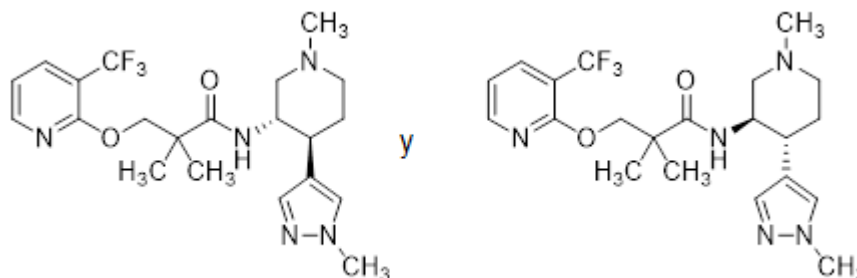
[0819] Una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (162,6 mg, 0,618 mmol), 4-hidroxi-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (150 mg, 0,515 mmol), DMAP (31,4 mg, 0,257 mmol) y DCC (150 mg, 0,727 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante TLC, eluyendo con 2:1 éter de

petróleo/EtOAc para dar el compuesto del título como una goma incolora (110 mg, 39%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{35}F_3N_2O_5$, 537,26; encontrado $[M-t-Bu]$, 481,2.

[0820] PASO D: *trans*-3-(*o*-tolil)piperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

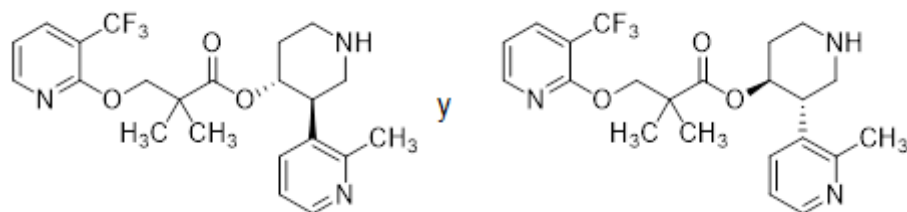
[0821] A una mezcla de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)-2-piridil)oxi)propanoil)oxi-3-(*o*-tolil)piperidina-1-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1,16 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se ajustó a pH 8-9 por adición de solución de $NaHCO_3$ ac. saturada. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora (53 mg, 81%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 2,17 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,73 (t, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 1 H), 3,07 - 3,16 (m, 2 H), 3,20 (br d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 2 H), 5,10 (td, $J = 10,8, 4,5$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{27}F_3N_2O_3$, 437,20; encontrado, 437,2.

[0822] EJEMPLO 169: 2,2-dimetil-*N*-(*trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

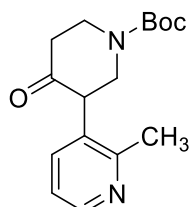


[0823] El compuesto del título se preparó de modo similar a la PREPARACIÓN 75, usando *trans*-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperidin-3-amina (15 mg, 0,077 mmol, 1 eq) en lugar de 4-amino-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 28%). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{28}F_3N_5O_2$, 440,22; encontrado, 440,1.

[0824] EJEMPLO 170: *trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

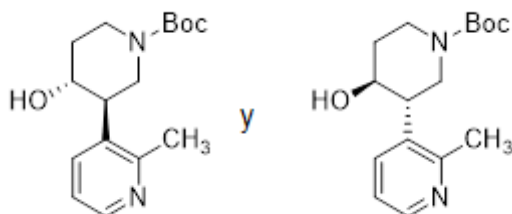


[0825] PASO A: 3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



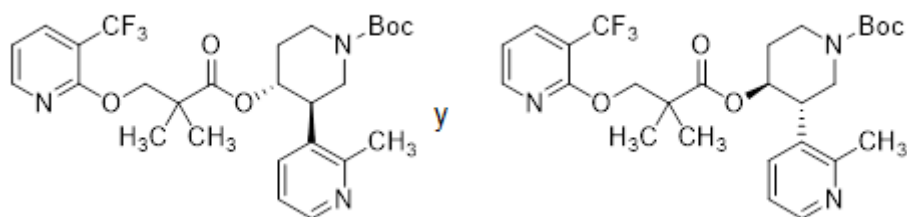
[0826] Una mezcla de *t*-BuONa (5,79 g, 60,2 mmol) y Pd(OAc)₂ (901 mg, 4,02 mmol) en THF (80 mL) se agitó a 15°C durante 15 minutos. Se agregó tri-*terc*-butilfosfina (10% en tolueno, 16,25 g, 8,03 mmol), 3-bromo-2-metil-piridina (7,60 g, 44,2 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 g, 40,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 60 g) eluyendo con un gradiente de 0-50% EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,3 g, 37%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₂N₂O₃, 291,17; encontrado, 291,2.

[0827] PASO B: 4-hidroxi-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo



[0828] A una solución de 3-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,344 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó NaBH₄ (39,1 mg, 1,03 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con DCM/metanol (15:1) para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 49%) como un sólido blanco (85% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₄N₂O₃, 293,19; encontrado, 293,0.

[0829] PASO C: 4-((2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoil)oxi)-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

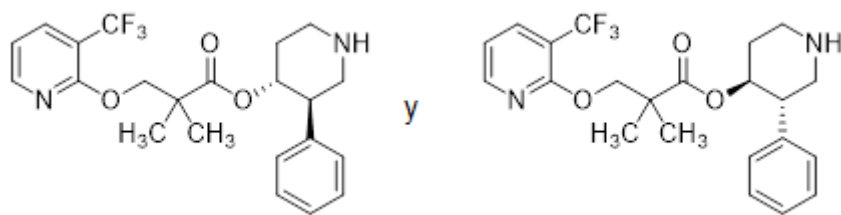


[0830] Una mezcla de 4-hidroxi-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (50,0 mg, 0,171 mmol), ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (49,5 mg, 0,188 mmol), DMAP (10,4 mg, 0,085 μ mol) y DCC (52,9 mg, 0,257 mmol) en DCM (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 66%) como un sólido blanco (93% pureza). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_3O_5$, 538,25; encontrado, 538,6.

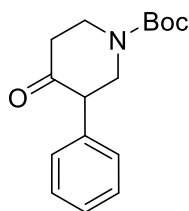
[0831] PASO D: *trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

[0832] A una solución de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)-2-piridil)oxi)propanoil)oxi-3-(2-metil-3-piridil)piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (65,0 mg, 0,121 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó TFA (275,7 mg, 2,42 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó Na_2CO_3 ac. para aumentar el pH hasta 10. La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 μ m, 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 30-60% ACN en agua (que contenía 0,05% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (17,4 mg, 33%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,53 - 1,57 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 2,58 - 2,72 (m, 4 H), 2,81 (td, J = 12,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,05 - 3,26 (m, 3 H), 4,19 (s, 2 H), 5,00 - 5,14 (m, 1 H), 6,98 (td, J = 8,1, 5,2 Hz, 2 H), 7,45 (br d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,82 (br d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,15- 8,32 (m, 2 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}F_3N_3O_3$, 438,20; encontrado, 438,4.

[0833] EJEMPLO 171: *trans*-3-fenilpiperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

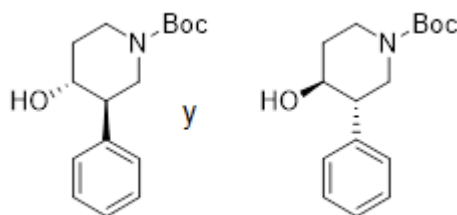


[0834] PASO A: 4-oxo-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



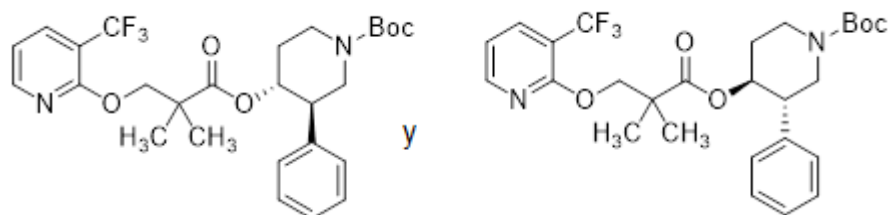
[0835] A una solución de *t*-BuONa (7,24 g, 75,3 mmol) en THF (100 mL) se agregó Pd(OAc)₂ (1,13 g, 5,02 mmol) en nitrógeno a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 50,2 mmol), bromobenceno (8,67 g, 55,2 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (10% en tolueno, 20,31 g, 10,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 45°C y se agitó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 18%) como un sólido amarillo (90% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₁NO₃, 276,15; encontrado [M-*t*-Bu], 220,1.

[0836] PASO B: 4-hidroxi-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo



[0837] A una mezcla de 4-oxo-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,726 mmol) en metanol (5 mL) se agregó NaBH₄ (55,0 mg, 1,45 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se inactivó por la adición de agua a 0°C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 57%) como un sólido blanco (96% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃NO₃, 278,17; encontrado [M-*t*-Bu], 222,1.

[0838] PASO C: 4-((2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoil)oxi)-3-fenilpiperidina-1-carboxilato de *trans-tert*-butilo

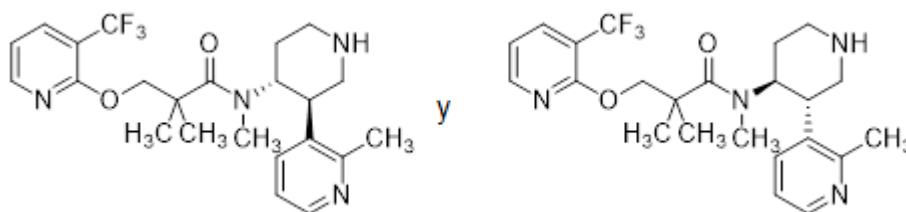


[0839] A una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (136,7 mg, 0,519 mmol) y 4-hidroxi-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (120 mg, 0,433 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DMAP (26,4 mg, 0,216 mmol) y DCC (133,9 mg, 0,649 mmol) a 25°C en nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 41%) como un aceite incoloro (92% pureza). ESI-MS $[M+Na]^+$ calculado para $C_{27}H_{33}F_3N_2O_5$, 545,22; encontrado, 545,1.

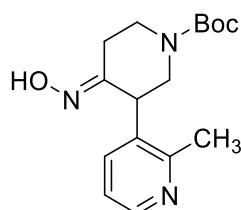
[0840] PASO D: *trans*-3-fenilpiperidin-4-il 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoato

[0841] A una solución de 4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)-2-piridil)oxi)propanoil)oxi-3-fenil-piperidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (100 mg, 0,176 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (10,04 g, 88,03 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto resultante bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 μm , 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 54-84% ACN en agua (que contenía 0,05% hidróxido de amonio) para proporcionar el compuesto del título (27,9 mg, 36%) como un aceite incoloro (97% pureza). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,43 - 1,55 (m, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,71 - 2,88 (m, 3 H), 3,02 - 3,18 (m, 2 H), 4,08 - 4,25 (m, 2 H), 5,08 (td, $J = 10,7, 4,6$ Hz, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 4 H), 7,95 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 4,8, 1,1$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{25}F_3N_2O_3$, 423,19; encontrado, 423,2.

[0842] EJEMPLO 172: *N*,2,2-trimetil-*N*-(*trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

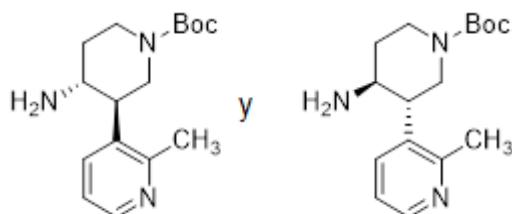


[0843] PASO A: 4-(hidroxiimino)-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



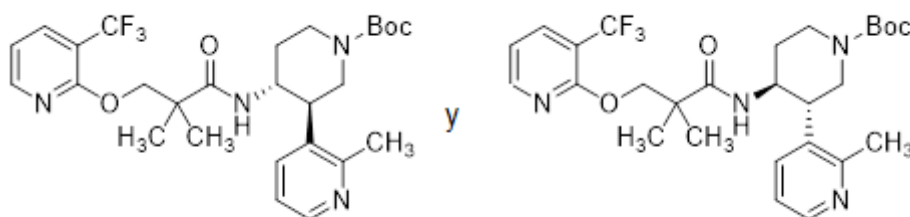
[0844] A una solución de 3-(2-metil-3-piridil)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 10,3 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó NH₂OH.HCl (1,08 g, 15,5 mmol) y NaOAc (1,70 g, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, y luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 99%) que se usó sin purificación adicional (90% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃N₃O₃, 306,18; encontrado, 306,0.

[0845] PASO B: *trans*-4-amino-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



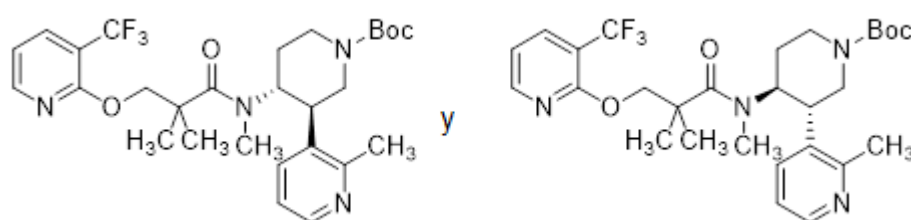
[0846] A una solución de 4-(hidroxiimino)-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (1,30 g, 4,26 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó Raney-Ni (186 mg) a 20°C. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H₂. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de H₂ (50 psi). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna de 10 g) eluyendo con un gradiente de 0-8% metanol en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (208 mg, 17%). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₅N₃O₂, 292,20; encontrado, 292,0.

[0847] PASO C: *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0848] Una mezcla de *trans*-4-amino-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,343 mmol), ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (99,4 mg, 0,377 mmol), HATU (156,6 mg, 0,412 mmol) y DIPEA (133,1 mg, 1,03 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 33%) como un sólido blanco (87% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅F₃N₄O₄, 537,27; encontrado, 537,6.

[0849] PASO D: *trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



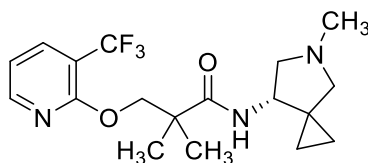
[0850] A una solución de *trans*-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 55,9 μmol) en THF (1 mL) se agregó NaH (60 % en peso, 22,4 mg, 559 μmol) a 0°C. Luego de agitarse a 0°C durante 15 minutos, se agregó MeI (79,4 mg, 559 μmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó posteriormente con agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:1) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 85%) como un sólido amarillo claro (75% pureza). ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₇F₃N₄O₄, 551,28; encontrado, 551,1.

[0851] PASO E: *N*,2,2-trimetil-*N*-(*trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

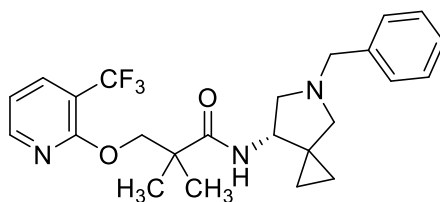
[0852] A una solución de *trans*-3-(2-metilpiridin-3-il)-4-(*N*,2,2-trimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 48 μmol, 75% pureza) en DCM (1 mL) se agregó TFA (72,5 mg, 635 μmol) a 20°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini 10 μm, 25 mm ID x 150 mm) eluyendo con un gradiente de 30-50% ACN en agua (que contenía 0,05% hidróxido de amoníaco) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,4 mg, 19%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,02 - 1,12 (m, 3 H), 1,15 - 1,25 (m, 3 H), 1,65 - 1,89 (m,

2 H), 2,42 - 2,56 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,75 - 2,95 (m, 4 H), 3,05 - 3,27 (m, 3 H), 4,29 - 4,43 (m, 2 H), 4,96 - 5,10 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,16 (dd, $J = 7,5, 5,1$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 8,21 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{29}F_3N_4O_2$, 451,23; encontrado, 451,2.

[0853] EJEMPLO 173: (S)-2,2-dimetil-N-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

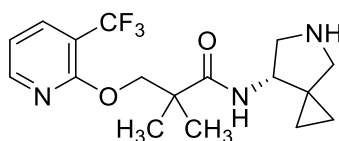


[0854] PASO A: (S)-N-(5-bencil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0855] Una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,080 g, 0,30 mmol), (S)-5-bencil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-amina (0,061 g, 0,30 mmol), HATU (0,116 g, 0,304 mmol), y DIPEA (0,159 mL, 0,912 mL) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,136 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}F_3N_3O_2$, 448,22; encontrado, 448,4.

[0856] PASO B: (S)-2,2-dimetil-N-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



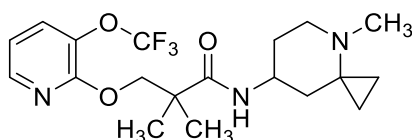
[0857] Un recipiente que contenía una mezcla de (S)-N-(5-bencil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (0,136 g, 0,304 mmol) y dihidroxipaladio en carbono (20 % en peso, 0,021 g, 0,030 mmol) en THF (20 mL) y etanol (20 mL) se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 64 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como una película tostada (0,109 g,

cuantitativo) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$, 358,17; encontrado, 358,3.

[0858] PASO C: (S)-2,2-dimetil-N-(5-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

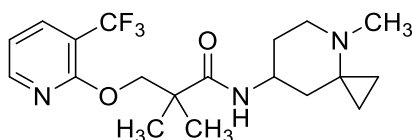
[0859] Una solución tostada de (S)-2,2-dimetil-N-(5-azaspiro[2,4]heptan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (0,109 g, 0,304 mmol) y formaldehído (37%, 0,047 mL, 0,60 mmol) en metanol (3 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (37,8 mg, 0,602 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (74,9 mg, 51%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,60 - 0,93 (m, 4 H), 1,32 (app d, $J = 5,0$ Hz, 6 H), 2,98 (s, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,57 - 3,78 (m, 2 H), 4,20 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,93 - 8,05 (m, 1 H), 8,26 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{24}F_3N_3O_2$, 372,18; encontrado, 372,3.

[0860] EJEMPLO 174: 2,2-dimetil-N-(4-metil-4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



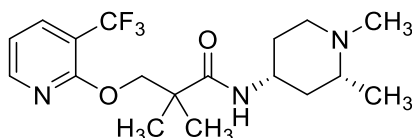
[0861] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 173, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (0,097 g, 0,35 mmol) y 4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-amina (0,075 g, 0,35 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico y (S)-5-bencil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-amina. Luego de la desprotección de N-bencilo de N-(4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida, metilación reductiva de 2,2-dimetil-N-(4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (134 mg, 0,347 mmol, 1 eq) proporcionó una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (28,8 mg, 16%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,81 - 0,91 (m, 1 H), 0,94 - 1,02 (m, 1 H), 1,17 (s, 6 H), 1,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 3 H), 1,93 - 2,10 (m, 2 H), 2,84 - 2,89 (m, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 4,03 - 4,18 (m, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 8,07 - 8,15 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{26}F_3N_3O_3$, 402,19; encontrado, 402,4.

[0862] EJEMPLO 175: 2,2-dimetil-N-(4-metil-4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

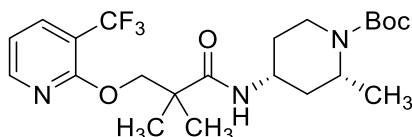


[0863] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 173, usando 4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-amina (0,075 g, 0,35 mmol) en lugar de (S)-5-bencil-5-azaspiro[2,4]heptan-7-amina. Luego de la desprotección de *N*-bencilo de *N*-(4-bencil-4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida, metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-(4-azaspiro[2,5]octan-7-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (129 mg, 0,347 mmol, 1 eq) proporcionó una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (37,9 mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,75 - 1,43 (m, 1 H), 1,31 (app d, $J = 2,7$ Hz, 6 H), 1,95 - 2,12 (m, 2 H), 2,29 - 2,46 (m, 1 H), 3,00 (br s, 3 H), 3,28 - 3,33 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,02 - 7,14 (m, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 1 H), 8,29 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 386,20; encontrado, 386,4.

[0864] EJEMPLO 176: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

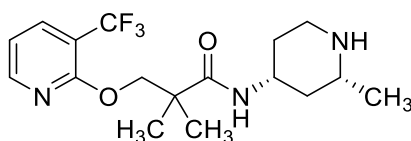


[0865] PASO A: (2*R*,4*R*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0866] A una ácido suspensión de 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (1,00 g, 3,80 mmol) en DCM (38,0 mmol) se agregó DIPEA (1,99 mL, 11,4 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (1,94 g, 7,60 mmol). La mezcla de reacción anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,977 g, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se diluyó con agua (2 x 30 mL) y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un aceite anaranjado. El aceite se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 120 g) eluyendo con un gradiente de 0-70% EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro espeso (1,56 g, 89%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 460,24; encontrado, 460,5.

[0867] PASO B: 2,2-dimetil-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-((trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

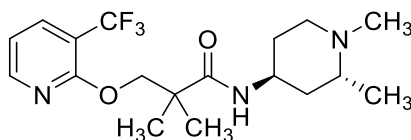


[0868] A una solución de (2*R*,4*R*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,56 g, 3,39 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano, 5,09 mL, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a sequedad para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (1,34 g, cuantitativo). ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$, 360,19; encontrado, 360,3.

[0869] PASO C: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0870] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, una solución transparente de 2,2-dimetil-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida clorhidrato (1,34 g, 3,39 mmol) y formaldehído (37 %, 1,308 mL, 16,93 mmol) en metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,425 g, 6,77 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (80 g) eluyendo con un gradiente de 10-40% metanol en una mezcla 3:2 de EtOAc y DCM. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (0,892 g, 71%). 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 3 H), 1,20 - 1,33 (m, 7 H), 1,49 - 1,62 (m, 1 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 2,20 (td, $J = 12,4, 2,5$ Hz, 1 H), 2,25 - 2,30 (m, 3 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 3,67 - 3,83 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 6,97 - 7,18 (m, 1 H), 7,98 (ddd, $J = 7,5, 1,9, 0,8$ Hz, 1 H), 8,26 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{26}F_3N_3O_2$, 374,21; encontrado, 374,4.

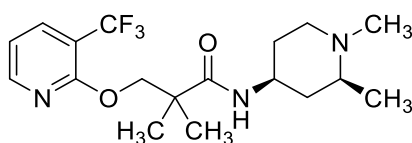
[0871] EJEMPLO 177: *N*-((2*R*,4*S*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0872] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 176, usando (2*R*,4*S*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,977 g, 4,56 mmol, 1,2 eq) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc de (2*R*,4*S*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-

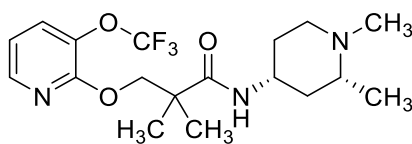
carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-((2*R*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida clorhidrato (1,29 g, 3,26 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (0,541 g, 44,5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,21 (s, 6 H), 1,32 - 1,42 (m, 1 H), 1,47 - 1,65 (m, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,23 (ddd, *J* = 11,0, 8,0, 3,8 Hz, 1 H), 2,36 - 2,48 (m, 2 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 4,32 - 4,45 (m, 2 H), 6,99 (br d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,98 - 8,15 (m, 1 H), 8,42 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₂, 374,21; encontrado, 374,4.

[0873] EJEMPLO 178: *N*-((2*S*,4*S*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)

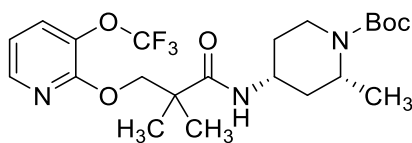


[0874] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 176, usando (2*S*,4*S*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,977 g, 4,56 mmol, 1,2 eq). Luego de la desprotección de *N*-Boc de (2*S*,4*S*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, la metilación reductiva de 2,2-dimetil-*N*-((2*S*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida clorhidrato (1,68 g, 4,24 mmol, 1 eq) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (0,839 g, 52,9 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,08 - 1,24 (m, 7 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,53 - 1,62 (m, 2 H), 1,81 (ddd, *J* = 11,0, 6,0, 2,1 Hz, 1 H), 1,94 (td, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 3,57 (dtd, *J* = 11,8, 7,8, 4,1 Hz, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 7,15 (dd, *J* = 7,4, 5,2 Hz, 1 H), 7,24 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,00 - 8,14 (m, 1 H), 8,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H); ESI-MS [*M*+*H*]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₂, 374,21; encontrado, 374,4.

[0875] EJEMPLO 179: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



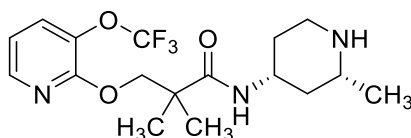
[0876] PASO A: (2*R*,4*R*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0877] Una solución amarilla de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (1,00 g, 3,58 mmol), (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,768 g, 3,58

mmol), HATU (1,362 g, 3,58 mmol), y DIPEA (1,87 mL, 10,7 mmol) en DMF (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,70 g, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₂F₃N₃O₅, 476,24; encontrado, 476,5.

[0878] PASO B: 2,2-dimetil-N-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-((trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

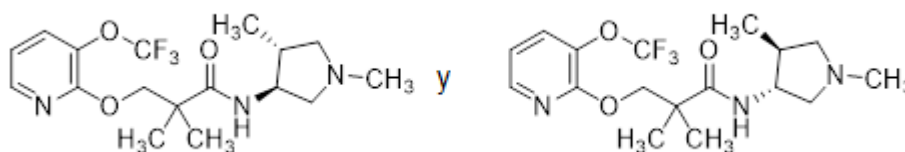


[0879] Una solución de (2*R*,4*R*)-4-(2,2-dimetil-3-((3-((trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 3,58 mmol) en dioxano (6 mL) se trató con HCl (4 M en dioxano, 3,58 mL, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas y luego se concentró a sequedad para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como un jarabe tostado claro (1,47 g, cuantitativo asumido), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄F₃N₃O₃, 376,18; encontrado, 376,3.

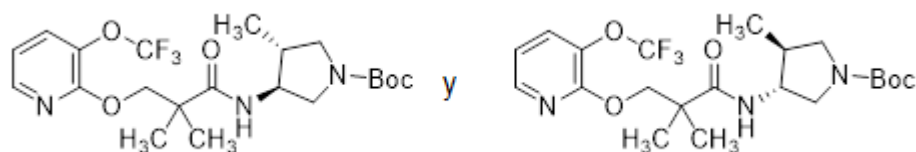
[0880] PASO C: N-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-((trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0881] Una solución parda de 2,2-dimetil-N-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-((trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (1,47 g, 3,58 mmol) y formaldehído (37%, 0,548 mL, 7,09 mmol) en metanol (3 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (1 M, 7,09 mL, 7,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película de color pardo claro (78,7 mg, 5,6%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,28 (m, 7 H), 1,47 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 1 H), 2,14 - 2,22 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,82 - 2,97 (m, 1 H), 3,68 - 3,86 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 7,02 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,99 - 8,15 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆F₃N₃O₃, 390,20; encontrado, 390,5.

[0882] EJEMPLO 180: N-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-((trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

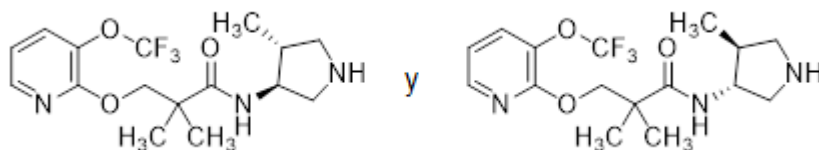


[0883] PASO A: *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0884] A una solución de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (84 mg, 0,300 mmol) y HATU (114 mg, 0,300 mmol) en DMF (1498 μ L) se agregó DIPEA (157 μ L, 0,899 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se agregó *trans*-3-amino-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,300 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg, 65%).

[0885] PASO B: *trans*-2,2-dimetil-N-(4-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



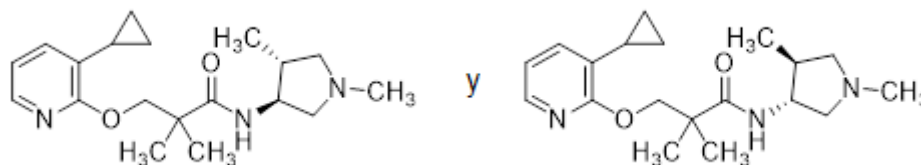
[0886] Una solución de *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,195 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El solvente se retiró para proporcionar un aceite pálido, que se secó a alto vacío para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título (93 mg, 0,196 mmol).

[0887] PASO C: *trans*-N-(1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0888] Una mezcla de *trans*-2,2-dimetil-N-(4-metilpirrolidin-3-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida sal de TFA (93 mg, 0,196 mmol), paraformaldehído (17,62 mg, 0,587 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (166 mg, 0,783 mmol) y DIPEA (137 μ L, 0,783 mmol) en DCM (1956 μ L) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ ac. saturado 10 (mL) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (26 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,34 (s, 6 H), 2,55 (dq, *J* = 10,8, 7,1 Hz, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 3,42 - 3,63 (m, 2 H), 3,65 - 3,83 (m, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 2

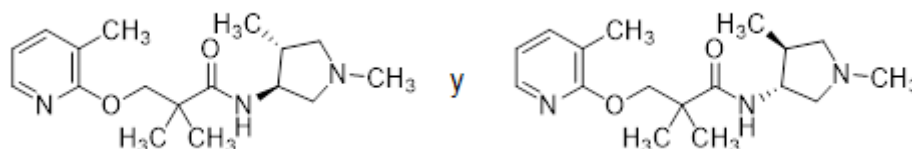
H), 7,06 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 8,13 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{24}F_3N_3O_3$, 376,18; encontrado, 376,1.

[0889] EJEMPLO 181: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



[0890] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 180, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,070 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-3-(3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y la metilación reductiva de *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(4-metilpirrolidin-3-il)propanamida sal de TFA (46,5 mg, 0,108 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (19 mg, 40%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,62 - 0,75 (m, 2 H), 0,90 - 1,01 (m, 2 H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,36 (app d, $J = 0,8$ Hz, 6 H), 2,03 (tt, $J = 8,5, 5,3$ Hz, 1 H), 2,46 - 2,58 (m, 1 H), 2,92 (s, 4 H), 3,39 - 3,61 (m, 2 H), 3,65 - 3,80 (m, 1 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 2 H), 6,87 (dd, $J = 7,5, 5,2$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,91 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_2$, 332,23; encontrado, 332,1.

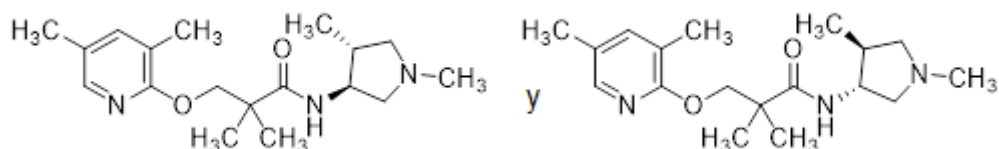
[0891] EJEMPLO 182: *N*-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



[0892] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 180, usando ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (0,063 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-3-(2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y la metilación reductiva de *trans*-2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(4-metilpirrolidin-3-il)propanamida sal de TFA (93 mg, 0,229 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (22 mg, 23%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,34 (s, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 2,52 (dq, $J = 10,6, 7,3$ Hz, 1 H), 2,92 (m, 4 H), 3,41 - 3,63 (m, 2 H), 3,64 - 3,79 (m, 1

H), 3,90 - 4,05 (m, 1 H), 4,28 - 4,40 (m, 2 H), 6,88 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,95 (ddd, $J = 5,1, 1,9, 0,6$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{27}N_3O_2$, 306,22; encontrado, 306,1.

[0893] EJEMPLO 183: 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(*trans*-1,4-dimetilpirrolidin-3-il)-2,2-dimetilpropanamida



[0894] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 180, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (0,067 g, 0,30 mmol, 1 eq) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc de *trans*-3-(3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamido)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y la metilación reductiva de *trans*-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetil-*N*-(4-metilpirrolidin-3-il)propanamida sal de TFA (98 mg, 0,234 mmol, 1 eq), el producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (45 mg, 44%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 2,12 - 2,26 (m, 6 H), 2,51 (dq, $J = 10,7, 7,1$ Hz, 1 H), 2,91 (m, 4 H), 3,40 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,78 (m, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 4,23 - 4,34 (m, 2 H), 7,36 (dd, $J = 1,5, 0,6$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{29}N_3O_2$, 320,23; encontrado, 320,2.

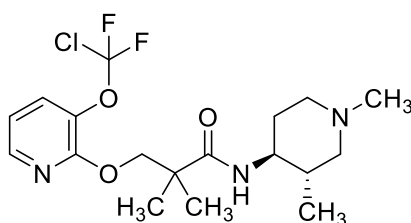
[0895] EJEMPLO 184: *trans*-*N*-(1-(cianometil)-3-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0896] A un matraz de 500 mL cargado con 2,2-dimetil-*N*-(3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida clorhidrato (13,4 g, 25,5 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó formaldehído (37 % en peso, 3,97 mL, 50,9 mmol) a temperatura ambiente. Luego, se agregó cianoborohidruro de sodio (3,20 g, 50,9 mmol) en porciones durante un período de 7 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 días a 23°C y luego se concentró en un evaporador giratorio para proveer el producto bruto (20,5 g) como una suspensión blanca espesa. El material bruto se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). Se agregó agua (50 mL) para ayudar a disolver las sales. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

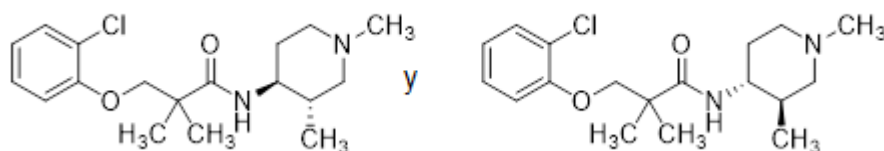
salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron, se enjuagaron con EtOAc y se concentraron en un evaporador giratorio. El producto bruto se disolvió en EtOAc (12 mL) y se purificó por cromatografía en columna de sílice ultrarrápida automatizada (columna 220 g) eluyendo con un gradiente de 0-20% metanol en EtOAc. Las primeras fracciones se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (481,9 mg, 4,6%) junto con una mayor cantidad de *trans-N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (Ejemplo 13). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 1,31 (app d, *J* = 1,2 Hz, 6 H), 1,59 (qd, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 1 H), 2,34 (td, *J* = 12,0, 2,8 Hz, 1 H), 2,80 - 2,94 (m, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 4,41 (d, *J* = 1,3 Hz, 2 H), 7,02 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1 H), 7,31 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,65 (dquin, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 5,0, 1,8 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₅F₃N₄O₃, 415,20; encontrado, 415,1.

[0897] EJEMPLO 185: 3-((3-(clorodifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



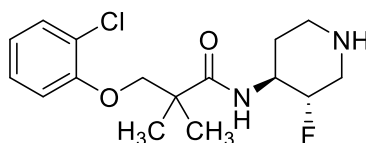
[0898] El compuesto del título se aisló durante la purificación de *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetil-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida (EJEMPLO 107) por HPLC preparativa (Método B) como una impureza menor. Las últimas fracciones de elución se combinaron, se concentraron y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,9 mg). El origen del grupo 3-(clorodifluorometoxi)piridin-2-ilo fue un reactivo comercial impuro, 2-cloro-3-(trifluorometoxi)piridina, usado como material de partida para preparar el compuesto del EJEMPLO 107. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,33 (app d, *J* = 4,8 Hz, 6 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,58 - 1,67 (m, 1 H), 1,74 - 1,80 (m, 1 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 2 H), 3,47 - 3,60 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 5,94 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,56 (dq, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆ClF₂N₃O₃, 406,17; encontrado, 406,1.

[0899] EJEMPLO 186: *trans*-3-(2-clorofenoxi)-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



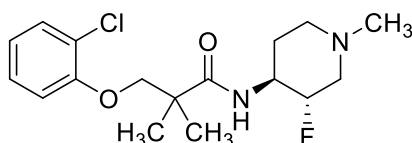
[0900] Una solución de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (59 mg, 0,26 mmol), 1,3-dimetilpiperidin-4-amina (45,3 mg, 0,335 mmol), HATU (130 mg, 0,335 mmol) y Et₃N (144 µL, 1,03 mmol) en THF (1,29 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 µm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (89 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 1,35 (app d, *J* = 5,5 Hz, 6 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 2,06 - 2,14 (m, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 4 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,57 - 3,65 (m, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,93 - 4,00 (m, 2 H), 6,58 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,93 (qd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 2 H), 7,22 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₇ClN₂O₂, 339,18; encontrado, 339,4.

[0901] EJEMPLO 187: 3-(2-clorofenoxi)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



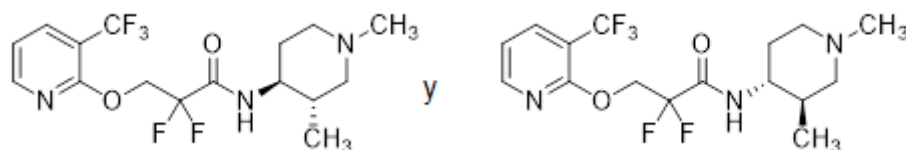
[0902] A una solución de (3*S*,4*S*)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,22 mmol) en DCM (0,89 mL) se agregó HCl (4M en dioxano, 332 µL, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 µm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un aceite incoloro (69 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (app d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 2,30 - 2,42 (m, 1 H), 3,01 - 3,20 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,91 - 4,04 (m, 2 H), 4,21 - 4,33 (m, 1 H), 4,75 - 4,96 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,25 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₂ClFN₂O₂, 329,14; encontrado, 329,3.

[0903] EJEMPLO 188: 3-(2-clorofenoxi)-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



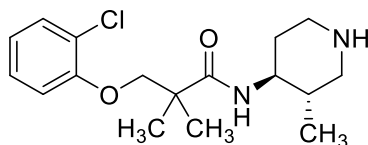
[0904] A una solución de 3-(2-clorofenoxy)-N-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida sal de TFA (28 mg, 0,063 mmol) en DCM (422 μ L) se agregó Et₃N (26 μ L, 0,19 mmol) y formaldehído (24 μ L, 0,32 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (69,1 mg, 0,316 mmol) en una porción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (app d, *J* = 8,3 Hz, 6 H), 1,86 - 2,07 (m, 1 H), 2,21 - 2,45 (m, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 4 H), 3,06 - 3,41 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 1 H), 3,75 - 3,90 (m, 1 H), 3,93 - 4,04 (m, 2 H), 4,21 - 4,37 (m, 1 H), 4,78 - 5,01 (m, 1 H), 6,88 - 7,02 (m, 3 H), 7,24 (td, *J* = 5,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₄ClFN₂O₂, 343,16; encontrado, 343,3.

[0905] EJEMPLO 189: *trans*-N-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



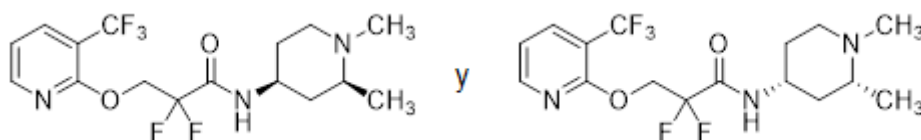
[0906] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (67,8 mg, 0,250 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (32,1 mg, 0,250 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (17 mg, 14%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 3,04 - 3,16 (m, 1 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 1 H), 4,88 - 5,04 (m, 2 H), 7,11 - 7,25 (m, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,30 - 8,47 (m, 1 H), 8,91 - 9,01 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₀F₅N₃O₂, 382,16; encontrado, 382,3.

[0907] EJEMPLO 190: 3-(2-clorofenoxy)-2,2-dimetil-N-((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida

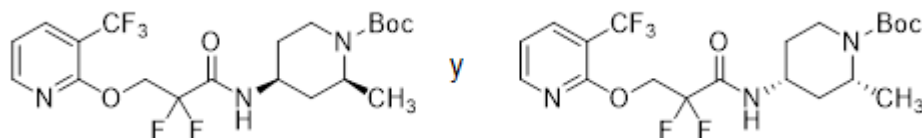


[0908] A una solución de (3*S*,4*S*)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,353 mmol) en DCM (706 μ L) se agregó HCl (4M en dioxano, 529 μ L, 2,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (139 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 (app d, J = 5,0 Hz, 6 H), 1,72 - 1,86 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H), 2,13 (br d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 2,88 - 3,01 (m, 1 H), 3,34 - 3,50 (m, 2 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 3,92 - 4,01 (m, 2 H), 6,52 (br d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 7,23 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 325,17; encontrado, 325,4.

[0909] EJEMPLO 191: *cis*-*N*-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

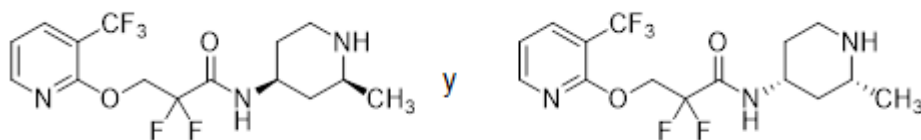


[0910] PASO A: *cis*-4-(2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0911] Una solución de ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (81 mg, 0,30 mmol), *cis*-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (64 mg, 0,30 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol) y DIPEA (157 μ L, 0,900 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un jarabe tostado (140 mg, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$, 468,19; encontrado, 468,3.

[0912] PASO B: 2,2-difluoro-*N*-(*cis*-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

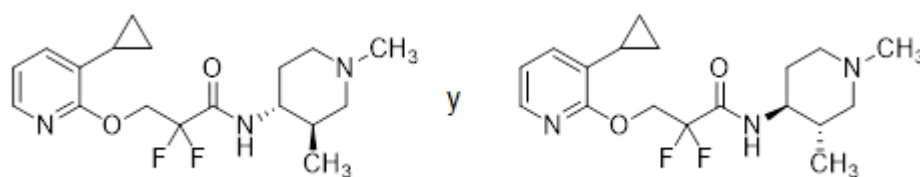


[0913] Una solución de *cis*-4-(2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,140 g, 0,30 mmol) y HCl (4M en dioxano, 0,300 mL, 1,20 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como una película parda (110 mg, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}F_5N_3O_2$, 368,14; encontrado, 368,3.

[0914] PASO C: *cis*-*N*-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida

[0915] A una solución de 2,2-difluoro-*N*-(*cis*-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida (110 mg, 0,30 mmol) y formaldehído (37 % en peso, 47 μ L, 0,60 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $NaBH_3CN$ (37,7 mg, 0,600 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17,2 mg, 15%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 1 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 1 H), 2,16 - 2,25 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,87 - 2,98 (m, 1 H), 3,62 - 3,88 (m, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 1 H), 7,95 - 8,10 (m, 1 H), 8,30 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{20}F_5N_3O_2$, 382,16; encontrado, 382,4.

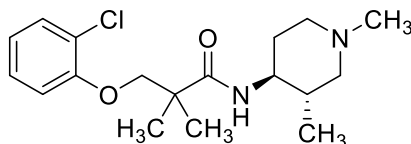
[0916] EJEMPLO 192: *trans*-3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-(1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoropropanamida



[0917] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico (60,8 mg, 0,250 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (32,1 mg, 0,250 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (12,7 mg, 11%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,69 (dd, $J = 5,3, 1,9$ Hz, 2 H), 0,89 - 0,99 (m, 5 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 - 2,15 (m, 3 H), 2,86 (m, 4 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 3,69 -

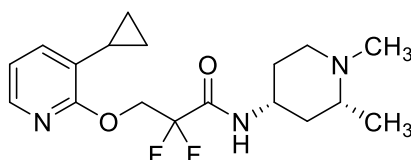
3,82 (m, 1 H), 4,80 - 4,88 (m, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{25}F_2N_3O_2$, 354,20; encontrado, 354,4.

[0918] EJEMPLO 193: 3-(2-clorofenoxi)-*N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidina-4-il)-2,2-dimetilpropanamida

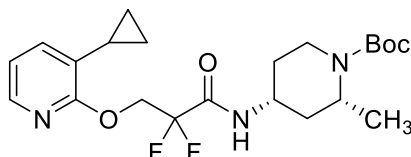


[0919] A una solución de 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida sal de TFA (108 mg, 0,246 mmol) en DCM (1,23 mL) se agregó Et_3N (103 μ L, 0,738 mmol) y formaldehído (55,0 μ L, 0,738 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0,738 mmol) en una porción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (89 mg, 80%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,35 (app d, J = 5,8 Hz, 6 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 2,06 - 2,24 (m, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 1 H), 2,71 - 2,85 (m, 4 H), 3,54 (br d, J = 11,8 Hz, 1 H),) 3,59 - 3,66 (m, 1 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 3,90 - 4,01 (m, 2 H), 6,60 (br d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{27}ClN_2O_2$, 339,18; encontrado, 339,4.

[0920] EJEMPLO 194: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoropropanamida



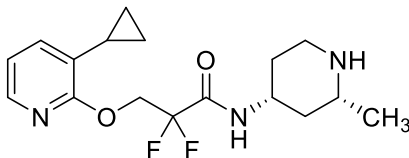
[0921] PASO A: (2*R*,4*R*)-4-(3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



[0922] Una solución de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico (73 mg, 0,30 mmol), (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (64 mg, 0,30 mmol), HATU (0,137 g, 0,360 mmol) y DIPEA (157 μ L, 0,900 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc. La fase

orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un jarabe pardo (132 mg, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 440,24; encontrado, 440,39.

[0923] PASO B: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoro-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)propanamida

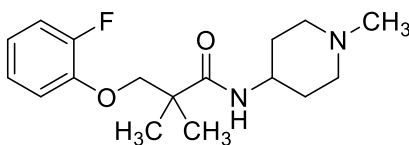


[0924] Una solución de (2*R*,4*R*)-4-(3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanamido)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (132 mg, 0,300 mmol) y HCl (4M en dioxano, 0,300 mL, 1,20 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título (bruto) como una película parda (113 mg, cuantitativo asumido) que se usó sin purificación adicional. ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 340,18; encontrado, 340,3.

[0925] PASO C: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoropropanamida

[0926] A una solución de 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoro-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)propanamida sal de HCl (113 mg, 0,300 mmol) y formaldehído (47 μL , 0,60 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó cianotrihidroborato de sodio (37,7 mg, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (3,5 mg, 2,5%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,65 - 0,73 (m, 2 H), 0,89 - 0,98 (m, 2 H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,77 - 1,92 (m, 1 H), 1,99 - 2,19 (m, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 3,10 - 3,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 1 H), 4,80 - 4,88 (m, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 354,20; encontrado, 354,3.

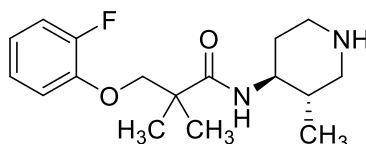
[0927] EJEMPLO 195: 3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0928] A una solución de ácido 3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (40,0 mg, 0,188 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (23,7 mg, 0,207 mmol), y HATU (89,0 mg, 0,226 mmol) en DMF (628 μL) se agregó DIPEA (99 μL , 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-

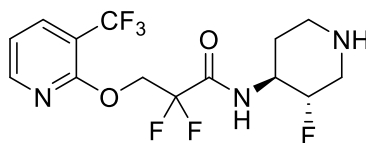
LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (24 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (s, 6 H), 1,46 - 1,67 (m, 2 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,68 - 2,81 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 6,31 - 6,43 (m, 1 H), 6,90 - 7,03 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 309,19; encontrado, 309,3.

[0929] EJEMPLO 196: 3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-N-((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0930] A una solución de ácido 3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (100 mg, 0,471 mmol), (3S,4S)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (121 mg, 0,565 mmol), y HATU (222 mg, 0,565 mmol) en DMF (1,57 mL se agregó DIPEA (247 μL , 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (111 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 (m, 3 H), 1,34 (m, 6 H), 1,47 - 1,84 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 2,54 - 2,73 (m, 1 H), 2,83 - 3,04 (m, 1 H), 3,27 - 3,49 (m, 2 H), 3,73 - 3,88 (m, 1 H), 3,99 (d, $J = 10,7$ Hz, 2 H), 6,30 - 6,47 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 309,19; encontrado, 309,3.

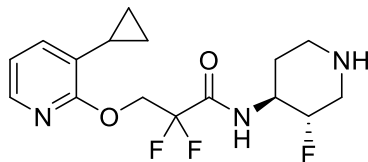
[0931] EJEMPLO 197: 2,2-difluoro-N-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0932] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (87 mg, 0,32 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,140 g, 0,642 mmol) en lugar de (2R,4R)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,5 mg, 17%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,89 - 3,03 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,89 - 4,04 (m, 1 H), 4,24 -

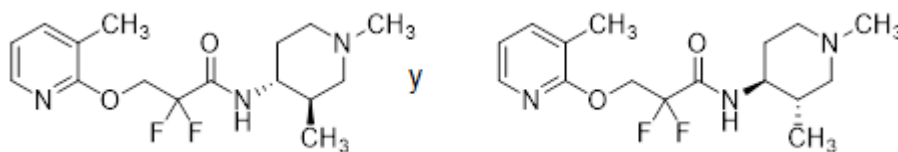
4,54 (m, 1 H), 4,91 (d, $J = 10,9$ Hz, 2 H), 7,09 - 7,23 (m, 1 H), 7,92 - 8,10 (m, 1 H), 8,31 - 8,41 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{15}F_6N_3O_2$, 372,12; encontrado, 372,2.

[0933] EJEMPLO 198: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoro-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)propanamida



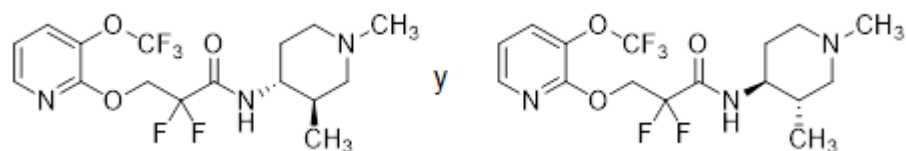
[0934] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando (3*S*,4*S*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,116 g, 0,533 mmol) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,9 mg, 8,6%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,66 (dd, $J = 5,3, 1,9$ Hz, 2 H), 0,91 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 1 H), 1,83 - 1,95 (m, 1H), 1,98 - 2,09 (m, 1 H), 2,49 - 2,63 (m, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,88 - 4,07 (m, 1 H), 4,30 - 4,54 (m, 1 H), 4,73 - 4,77 (m, 1 H), 4,80 - 4,85 (m, 1 H), 6,82 - 6,95 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 1 H), 7,78 - 7,99 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{20}F_3N_3O_2$, 344,16; encontrado, 344,3.

[0935] EJEMPLO 199: *N*-(*trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



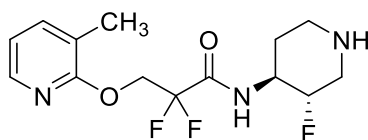
[0936] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (57 mg, 0,26 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (34 mg, 0,26 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,8 mg, 24%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 3 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 - 2,93 (m, 2 H), 3,38 - 3,58 (m, 1 H), 4,73 - 4,79 (m, 2 H), 6,84 - 6,95 (m, 1 H), 7,40 - 7,61 (m, 1 H), 7,88 - 8,01 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}F_2N_3O_2$, 328,18; encontrado, 328,3.

[0937] EJEMPLO 200: *N*-(*trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



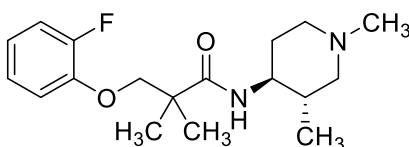
[0938] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 1, usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (94 mg, 0,25 mmol) en lugar de ácido 2,2-dimetil-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico y *trans*-1,3-dimetilpiperidin-4-amina (32 mg, 0,25 mmol) en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina. El producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18,2 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,58 - 1,86 (m, 4 H), 1,95 - 2,14 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H) 2,79 - 2,95 (m, 2 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 4,83 - 4,97 (m, 2 H), 7,11 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 1 H), 8,03 - 8,23 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₀F₅N₃O₃, 398,15; encontrado, 398,4.

[0939] EJEMPLO 201: 2,2-difluoro-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



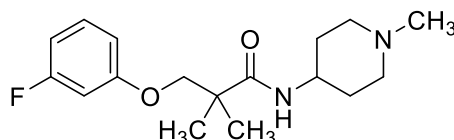
[0940] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (57 mg, 0,26 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3*S*,4*S*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,115 g, 0,525 mmol) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23,5 mg, 28%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,45 - 1,63 (m, 1 H), 1,81 - 1,98 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,48 - 2,64 (m, 2 H), 2,89 - 3,04 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,85 - 4,09 (m, 1 H), 4,32 - 4,56 (m, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,79 - 4,81 (m, 1 H), 6,81 - 6,96 (m, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 1 H), 7,81 - 8,01 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₈F₃N₃O₂, 318,14; encontrado, 318,3.

[0941] EJEMPLO 202: *N*-((3*S*,4*S*)-1,3-dimetilpiperidin-4-il)-3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamida



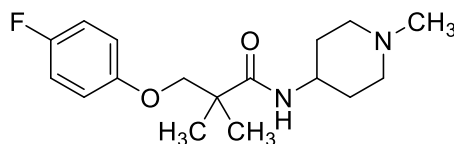
[0942] A una solución de 3-(2-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida (111 mg, 0,360 mmol) en THF (1,20 mL) se agregó DIPEA (189 μ L, 1,08 mmol) y formaldehído (80 μ L, 1,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (236 mg, 1,08 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (46 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,34 (app d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,38 - 1,70 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,75 - 2,90 (m, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,18 - 6,32 (m, 1 H), 6,90 - 7,03 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$, 323,21; encontrado, 323,3.

[0943] EJEMPLO 203: 3-(3-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0944] A una solución de ácido 3-(3-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (40,0 mg, 0,188 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (23,7 mg, 0,207 mmol), y HATU (89,0 mg, 0,226 mmol) en DMF (628 μ L) se agregó DIPEA (99 μ L, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo HPLC pálido (46 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (s, 6 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,65 - 2,77 (m, 2 H), 3,74 - 3,88 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 5,94 - 6,08 (m, 1 H), 6,59 - 6,66 (m, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 2 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 309,19; encontrado, 309,3.

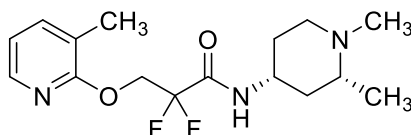
[0945] EJEMPLO 204: 3-(4-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0946] A una solución de ácido 3-(4-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (40,0 mg, 0,188 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (23,7 mg, 0,207 mmol), y HATU (89,0 mg, 0,226 mmol) en DMF (628 μ L) se agregó DIPEA (99 μ L, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para

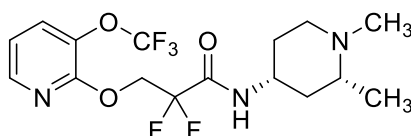
proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo HPLC pálido (37,5 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 (s, 6 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,66 - 2,79 (m, 2 H), 3,70 - 3,88 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 6,02 - 6,20 (m, 1 H), 6,78 - 6,93 (m, 1 H), 6,89 - 6,90 (m, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 309,19; encontrado, 309,3.

[0947] EJEMPLO 205: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanamida



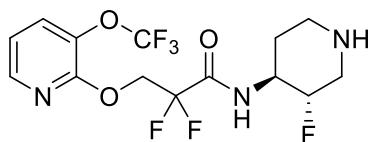
[0948] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194, usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-metilpiridin-2-il)oxi)propanoico (57 mg, 0,26 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico. La mezcla de reacción final se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,5 mg, 24%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,71 - 1,86 (m, 2 H), 1,95 - 2,12 (m, 1 H), 2,18 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 2,81 - 2,99 (m, 1 H), 3,71 - 3,89 (m, 1 H), 4,73 - 4,77 (m, 1 H), 4,79 - 4,80 (m, 1 H), 6,83 - 6,97 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 328,18; encontrado, 328,4.

[0949] EJEMPLO 206: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



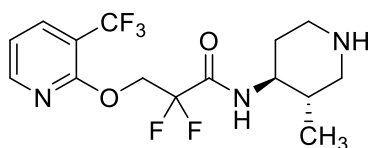
[0950] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194, usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (94 mg, 0,25 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico. La mezcla de reacción final se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13,2 mg, 13%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 1 H), 1,52 - 1,71 (m, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 3,63 - 3,88 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 7,00 - 7,19 (m, 1 H), 7,65 - 7,79 (m, 1 H), 8,04 - 8,20 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$, 398,15; encontrado, 398,4.

[0951] EJEMPLO 207: 2,2-difluoro-*N*-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



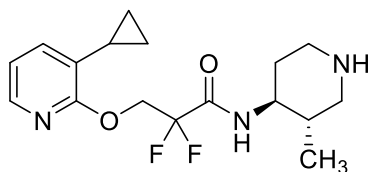
[0952] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (94 mg, 0,25 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,500 mmol) en lugar de (2R,4R)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17,1 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,42 - 1,64 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H), 2,58 (br d, *J* = 2,6 Hz, 2 H), 2,87 - 3,04 (m, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,90 - 4,07 (m, 1 H), 4,26 - 4,56 (m, 1 H), 4,83 - 4,95 (m, 2 H), 7,03 - 7,15 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 8,13 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₅F₆N₃O₃, 388,11; encontrado, 388,3.

[0953] EJEMPLO 208: 2,2-difluoro-*N*-((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanamida



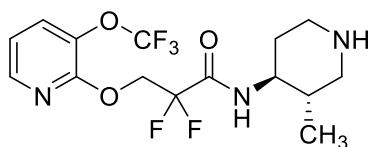
[0954] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (87 mg, 0,32 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3S,4S)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (68,8 mg, 0,321 mmol) en lugar de (2R,4R)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,4 mg, 2,9%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,46 - 1,72 (m, 2 H), 1,73 - 1,90 (m, 1 H), 2,24 - 2,41 (m, 1 H), 2,59 - 2,74 (m, 1 H), 2,98 - 3,14 (m, 2 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 7,07 - 7,23 (m, 1 H), 7,89 - 8,11 (m, 1 H), 8,25 - 8,49 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₈F₅N₃O₂, 368,14; encontrado, 368,3.

[0955] EJEMPLO 209: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoro-*N*-((3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida



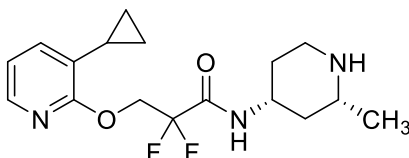
[0956] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando (3*S*,4*S*)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (57 mg, 0,27 mmol) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,9 mg, 4,3%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,60 - 0,72 (m, 2 H), 0,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,88 - 0,99 (m, 2 H), 1,40 - 1,58 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 1,96 - 2,11 (m, 1 H), 2,24 - 2,36 (m, 1 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,95 - 3,11 (m, 2 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 4,79 (br s, 2 H), 6,80 - 6,96 (m, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 1 H), 7,75 - 8,01 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₃F₂N₃O₂, 340,18; encontrado, 340,4.

[0957] EJEMPLO 210: 2,2-difluoro-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



[0958] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (71,8 mg, 0,250 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3*S*,4*S*)-4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (53,6 mg, 0,250 mmol) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título (8,3 mg, 8,7%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,72 (m, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 1 H), 2,22 - 2,43 (m, 1 H), 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 8,07 - 8,20 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₈F₅N₃O₃, 384,14; encontrado, 384,3.

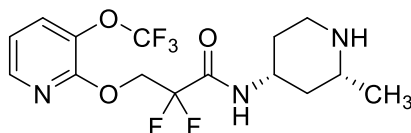
[0959] EJEMPLO 211: 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoro-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0960] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente). Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (3,9 mg, 4,3%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,62 - 0,72 (m, 2 H), 0,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,88 - 0,99 (m, 2 H), 1,40 - 1,56 (m, 1 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 1,71 - 1,84 (m, 1 H), 1,99 - 2,13 (m, 1 H), 2,21 - 2,36

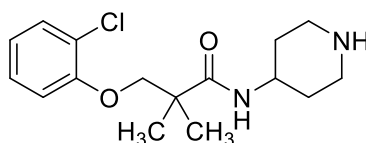
(m, 1 H), 2,53 - 2,71 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 3,45 - 3,62 (m, 1 H), 4,79 - 4,83 (m, 2 H), 6,83 - 6,95 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 1 H), 7,85 - 7,96 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$, 340,18; encontrado, 340,4.

[0961] EJEMPLO 212: 2,2-difluoro-*N*-((2*R*,4*R*)-2-metilpiperidin-4-il)-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanamida



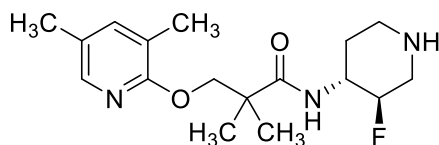
[0962] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente), usando ácido 2,2-difluoro-3-((3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)oxi)propanoico (71,8 mg, 0,250 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (8,3 mg, 8,7%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,48 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 2,26 - 2,39 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 3,00 - 3,12 (m, 2 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 4,83 - 4,96 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,61 - 7,77 (m, 1 H), 8,09 - 8,20 (m, 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{18}F_5N_3O_3$, 384,14; encontrado, 384,3.

[0963] EJEMPLO 213: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(piperidin-4-il)propanamida



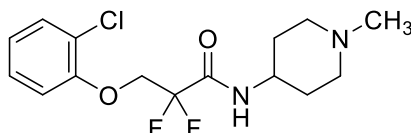
[0964] A una solución de 4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (577 mg, 1,40 mmol) en DCM (4,01 μ L) se agregó HCl (4M en dioxano, 427 μ L, 14,0 mmol) gota a gota por jeringa a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco pegajoso (490 mg, 82%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,23 (s, 6 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 1,84 (br dd, J = 13,6, 2,8 Hz, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,26 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 6,94 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1 H), 7,29 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,34 (br s, 1 H); ESI-MS $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{23}ClN_2O_2$, 311,14; encontrado, 311,3.

[0965] EJEMPLO 214: 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-*N*-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-2,2-dimetilpropanamida



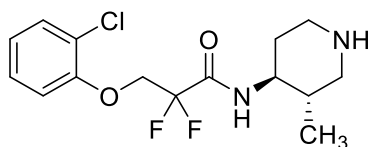
[0966] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194 (PASO A y PASO B únicamente) usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (55,8 mg, 0,25 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico y (3*R*,4*R*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,500 mmol) en lugar de (2*R*,4*R*)-4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Luego de la desprotección de *N*-Boc, el producto se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como una película incolora (44,5 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (app d, *J* = 1,0 Hz, 6 H), 1,41 - 1,55 (m, 1 H), 1,85 - 1,96 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 1 H), 3,93 - 4,06 (m, 1 H), 4,29 (d, *J* = 1,1 Hz, 2 H), 4,31 - 4,52 (m, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₆FN₃O₂, 324,21; encontrado, 324,4.

[0967] EJEMPLO 215: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoro-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



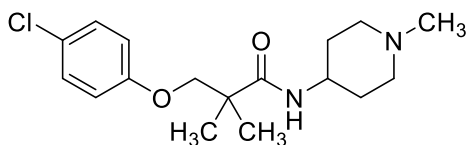
[0968] A una mezcla de ácido 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanoico (40,0 mg, 0,169 mmol) en DCE (1 mL) y DMF (3 gotas) se agregó cloruro de oxalilo (30 μL, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (21,2 mg, 0,186 mmol) en DCE (1 mL) y DIPEA (88 μL, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método B) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,0 mg, 5,3%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 1 H), 4,45 - 4,59 (m, 2 H), 6,95 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H); ESI-MS [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₉ClF₂N₂O₂, 333,11; encontrado, 333,3.

[0969] EJEMPLO 216: 3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoro-*N*-((3*S*,4*S*)-3-metilpiperidin-4-il)propanamida



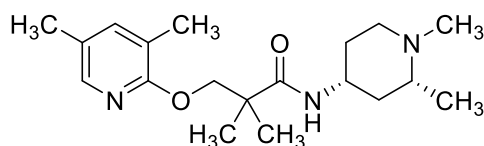
[0970] Una solución de (3*S*,4*S*)-4-(3-(2-clorofenoxi)-2,2-difluoropropanamido)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 mg, 0,014 mmol) y HCl 4M en dioxano (35 μ L, 0,14 mmol) en diclorometano (69 μ L) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (4,2 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 2 H), 2,58 - 2,78 (m, 1 H), 2,93 - 3,08 (m, 1 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 4,30 - 4,53 (m, 2 H), 6,86 - 6,93 (m, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 333,11; encontrado, 333,3.

[0971] EJEMPLO 217: 3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida



[0972] Una solución de ácido 3-(4-clorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (61,0 mg, 0,267 mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (39,6 mg, 0,347 mmol), HATU (135 mg, 0,347 mmol) y Et_3N (149 μ L, 1,07 mmol) en DMA (1,33 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se filtró a través de un filtro hidrofílico PTFE 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) que se enjuagó con metanol. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (88 mg, 75 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 1,99 - 2,14 (m, 4 H), 2,29 (br s, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 3,61 (br d, J = 12,3 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,00 - 4,12 (m, 1 H), 6,11 - 6,26 (m, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 325,17; encontrado, 325,3.

[0973] EJEMPLO 218: *N*-((2*R*,4*R*)-1,2-dimetilpiperidin-4-il)-3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanamida



[0974] El compuesto del título se preparó de modo similar al EJEMPLO 194, usando ácido 3-((3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico (56 mg, 0,25 mmol) en lugar de ácido 3-((3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)-2,2-difluoropropanoico. La mezcla de reacción final se purificó por HPLC preparativa (Método A) para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como una película incolora (48,4 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,25 - 1,33 (m, 6 H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,57 - 1,71 (m, 1 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,07 - 3,27 (m, 2 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 3,93 - 4,08 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 1 H); ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 334,25; encontrado, 334,4.

[0975] La Tabla 5 enumera datos de ensayos biológicos (actividad de SSTR4, unión a SSTR4, y unión a SSTR1) para algunos de los compuestos que se muestran e los ejemplos, donde los valores mayores de pEC₅₀ y pIC₅₀ representan mayor actividad o potencia. Todos los compuestos que se muestran en la Tabla 5 se analizaron de acuerdo con un ensayo a base de células que mide la inhibición de cAMP estimulado por forskolina en células que sobreexpresan SSTR4 (reportado como pEC₅₀). Varios de los compuestos que se muestran en la Tabla 5 se analizaron también de acuerdo con ensayos a base de membranas que miden la unión competitiva de los compuestos a SSTR4 y SSTR1 (reportado como pIC₅₀). Estos ensayos se describen en la sección titulada Actividad biológica, anteriormente.

[0976] TABLA 5: Datos de ensayos biológicos

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
1	7,3	6,4	<5,0
2	6,3	—	—
3	5,8	—	—
4	6,5	—	—
5	6,8	—	—
6	7,3	—	—
7	7,2	—	—
8	7,0	—	—
9	7,1	—	—
10	6,8	—	—
11	8,0	7,0	5,1
12	6,9	6,2	<5,0
13	8,4	7,5	5,3
14	7,1	6,4	<5,0
15	7,7	6,8	5,5
16	7,8	7,2	5,5
17	7,7	6,7	4,7
18	7,1	6,0	5,1
19	7,7	6,8	6,1
20	8,3	7,2	5,5
21	7,6	6,5	<5,0
22	7,9	7,0	6,0
23	8,0	6,6	5,8

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
24	8,3	7,0	6,4
25	8,3	7,0	6,4
26	8,6	7,3	6,1
27	8,9	7,6	6,9
28	8,8	7,7	6,8
29	8,4	7,4	6,4
30	9,0	7,8	6,9
31	7,6	6,6	4,8
32	5,8	—	—
33	9,1	—	—
34	6,1	—	—
35	6,5	—	—
36	6,1	—	—
37	6,3	—	—
38	7,0	—	—
39	6,3	—	—
40	6,1	—	—
41	7,4	6,4	4,2
42	7,2	—	—
43	6,9	—	—
44	5,9	—	—
45	5,8	—	—
46	5,4	—	—
47	8,1	7,1	4,8
48	6,8	—	—
49	6,7	6,0	<5,0
50	6,2	—	—
51	6,1	—	—
52	7,1	—	—
53	7,4	6,6	4,6
54	7,0	—	—
55	7,5	—	—
56	7,6	—	—

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
57	7,2	—	—
58	7,7	6,7	6,9
59	7,5	—	—
60	7,1	—	—
61	7,2	—	—
62	7,8	6,7	6,6
63	5,8	—	—
64	7,9	7,0	5,1
65	7,9	7,0	5,1
66	7,7	7,0	4,9
67	8,1	7,4	5,1
68	7,5	6,8	4,6
69	8,4	7,2	5,2
70	8,4	7,6	5,5
71	8,3	7,3	5,3
72	8,1	7,1	4,8
73	7,0	—	—
74	6,4	—	—
75	5,5	—	—
76	7,7	6,7	4,7
77	6,4	—	—
78	7,4	6,7	<5,0
79	7,0	—	—
80	6,1	—	—
81	6,3	—	—
82	7,0	—	—
83	7,3	—	—
84	7,4	6,5	<5,0
85	7,1	—	—
86	7,3	—	—
87	6,4	—	—
88	6,6	—	—
89	6,8	—	—

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
90	6,6	—	—
91	6,0	—	—
92	7,7	6,8	4,8
93	6,7	—	—
94	7,7	—	—
95	7,1	—	—
96	6,7	—	—
97	7,9	—	—
98	6,2	—	—
99	7,1	—	—
100	7,2	—	—
101	7,3	—	—
102	8,7	7,8	5,6
103	6,2	—	—
104	9,2	8,0	4,8
105	8,1	7,2	5,2
106	6,0	—	—
107	8,7	7,7	5,4
108	6,8	6,1	4,7
109	8,0	7,0	5,1
110	9,0	7,8	5,7
111	7,7	6,7	4,7
112	6,1	—	—
113	5,9	—	—
114	8,0	6,9	4,6
115	9,2	8,3	5,8
116	7,5	6,2	4,5
117	7,6	6,7	4,5
118	6,2	—	—
119	9,0	7,3	5,0
120	5,9	—	—
121	6,9	6,6	<5,0
122	6,6	—	—

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
123	7,8	7,2	4,9
124	7,6	7,4	5,1
125	8,8	7,3	6,1
126	8,8	—	—
127	7,9	7,1	5,1
128	7,8	7,2	5,5
129	7,7	6,8	4,9
130	6,6	—	—
131	6,1	—	—
132	7,1	—	—
133	6,2	—	—
134	5,7	—	—
135	7,6	—	—
136	8,1	7,1	4,8
137	6,7	—	—
138	8,0	7,2	5,7
139	7,9	7,2	5,2
140	6,2	—	—
141	7,4	6,8	5,0
142	6,1	—	—
143	7,9	6,9	4,8
144	8,7	8,0	5,8
145	6,2	—	—
146	6,7	—	—
147	8,6	7,5	5,3
148	8,1	7,4	5,8
149	6,9	—	—
150	8,2	7,3	5,6
151	6,8	—	—
152	7,0	6,6	4,6
153	8,1	—	—
154	7,4	—	—
155	8,0	7,2	5,4

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
156	7,2	6,4	4,6
157	9,9	8,8	7,0
158	8,2	8,1	<5,0
159	6,7	—	—
160	6,4	—	—
161	9,1	7,7	6,5
162	6,9	5,8	4,3
163	7,3	6,1	5,2
164	6,6	—	—
165	7,5	6,8	5,3
166	8,5	7,4	6,2
167	6,8	—	—
168	7,6	6,8	4,8
169	6,6	—	—
170	7,4	6,7	<5,0
171	6,5	—	—
172	7,9	5,7	4,4
173	6,3	—	—
174	7,0	—	—
175	6,2	—	—
176	7,7	7,1	<4,30
177	6,9	—	—
178	7,2	6,5	4,5
179	8,1	7,4	4,8
180	7,6	6,5	5,4
181	7,8	6,4	5,5
182	7,5	6,1	4,9
183	6,6	—	—
184	7,6	6,0	<4,3
185	8,5	7,6	5,7
186	8,1	7,4	5,5
187	8,8	8,4	4,8
188	8,2	7,6	5,0

EJEMPLO n.º	Actividad de SSTR4 pEC ₅₀	Unión a SSTR4 pIC ₅₀	Unión a SSTR1 pIC ₅₀
189	6,8	—	—
190	9,8	7,6	5,3
191	7,1	6,7	<4,3
192	7,9	—	—
193	8,9	—	—
194	8,4	7,7	4,4
195	6,5	—	—
196	8,5	7,5	<4,3
197	7,7	7,0	<4,3
198	8,2	—	—
199	6,8	6,1	<4,3
200	7,5	6,9	4,4
201	7,5	6,7	<4,3
202	7,1	7,0	5,0
203	7,1	—	—
204	6,4	—	—
205	6,9	—	—
206	7,7	6,7	<4,3
207	8,1	7,6	<4,3
208	8,6	7,1	4,4
209	9,2	7,6	4,9
210	9,1	7,6	4,5
211	8,9	7,2	4,8
212	8,6	7,4	4,5
213	8,7	7,6	4,6
214	8,2	6,8	<4,3
215	6,7	6,0	<4,3
216	9,4	7,7	4,8
217	5,8	—	—
218	7,5	6,2	<4,3

[0977] Como se usa en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular como “un” “una” y “el/la” pueden referirse a un solo objeto o a múltiples objetos a menos

que el contexto claramente indique de otro modo. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. La descripción anterior pretende ser ilustrativa y no taxativa. Varias modalidades serán evidentes para los expertos en la técnica luego de leer la descripción que antecede. Por consiguiente, el alcance de la invención debería determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas, e incluye el alcance total de los equivalentes vinculados con dichas reivindicaciones. Las descripciones de todos los artículos y referencias citadas en la descripción, incluso las patentes, publicaciones y solicitudes de patente, se incorporan a la presente mediante esta referencia y a todos los efectos.