

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 464**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2010 E 10744028 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2398780**

54 Título: **Derivados de ciclopropilamida dirigidos al receptor H3 de histamina**

30 Prioridad:

20.02.2009 US 154067 P

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

01.08.2013

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

GRIFFIN, ANDREW

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 464 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclopropilamida dirigidos al receptor H3 de histamina

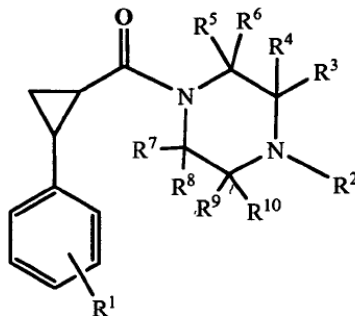
Se divulga aquí al menos un derivado de ciclopropilamida, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ciclopropilamida divulgado aquí, y al menos un método para utilizar al menos un derivado de ciclopropilamida divulgado aquí para tratar al menos una condición asociada con el receptor H3 de histamina con los mismos.

El receptor H3 de histamina es de interés actual en el desarrollo de nuevos medicamentos. El receptor H3 es un autoreceptor presináptico localizado tanto en sistema nervioso central como en el periférico, la piel y en órganos, tales como, por ejemplo, el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. Evidencia reciente sugiere que el receptor H3 tiene actividad constitutiva intrínseca in vitro así como in vivo (esto es, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. El receptor H3 de histamina ha demostrado regular la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores, tales como, por ejemplo, serotonina y acetilcolina. Algunos ligandos de H3 de histamina, tales como, por ejemplo, un antagonista o un agonista inverso del receptor H3 de histamina puede incrementar la liberación de neurotransmisores en el cerebro, mientras que otros ligandos H3 de histamina tales como, por ejemplo, agonistas del receptor de H3 de histamina pueden inhibir la biosíntesis de histamina, así como, inhibir la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor H3 de la histamina podrían mediar la actividad neuronal. Como resultado, se han abordado esfuerzos para desarrollar nuevos agentes terapéuticos que se dirijan al receptor H3 de histamina.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) para el Ejemplo 35 (Forma Cristalina I).

Se describen aquí compuestos de la fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, o mezclas de los mismos:



I

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

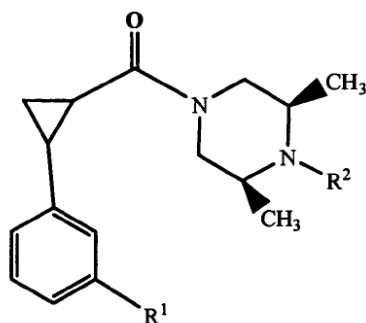
R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son seleccionados cada uno independientemente de H y C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y dado:

i) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es a C₁-C₃alquilo;

ii) la fórmula I no es



cuando R^1 es un grupo $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ unido por meta al fenilo, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H; y

5 iii) la fórmula I no está en la configuración cis en el ciclopropano.

Se describen aquí adicionalmente compuestos de acuerdo con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos para uso como medicamento.

10 Se describe adicionalmente aquí incluso el uso de compuestos de la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos en la manufactura de un medicamento para la terapia de al menos un trastorno seleccionado de entre déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor, y enfermedad de Alzheimer.

15 Se describe aquí todavía adicionalmente el uso de compuestos de la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos en la manufactura de un medicamento para la terapia de al menos un trastorno seleccionado de entre el déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer.

20 Se describe aún incluso adicionalmente aquí una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Se describe aquí aún todavía adicionalmente un método para tratar al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor, y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos.

30 Se describe aún aquí incluso todavía adicionalmente un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de la histamina es beneficioso comprendiendo la administración a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de las mismas, o mezclas de los mismos.

35 Las características y ventajas de la invención pueden ser entendidas más fácilmente por las personas de experiencia normal en la técnica al leer la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que están descritas, en pro de la claridad, más atrás y más adelante en el contexto de realizaciones separadas, también pueden ser combinadas para formar una realización individual. Por el contrario, diversas características de la invención que se describen, en pro de la brevedad, en el contexto de una realización individual, también pueden combinarse de tal manera que formen subcombinaciones de la misma.

40 A menos que se establezca específicamente otra cosa aquí, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o uno o más.

Las realizaciones identificadas aquí como ejemplo pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

5 Las definiciones fijadas aquí tienen precedencia sobre definiciones fijadas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de patente incorporada aquí como referencia.

Las definiciones de los términos utilizados en la descripción de la invención se fijan aquí más adelante. A menos que se indique otra cosa, la definición inicial provista para un grupo o término se aplica cada vez que tal grupo o término se utilice individualmente o como parte de otro grupo.

10 A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por una persona experimentada en el campo para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

El término " C_m-C_n " o "grupo C_m-C_n " utilizado solo o como un prefijo (o sufijo), se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo C_1-C_4 " se refiere a un grupo alquilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

15 Los términos "alquilo" y "alc" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. Grupos de ejemplo de "alquilo" y "alc" incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo; etilo; propilo; isopropilo; 1-metilpropilo; n-butilo, t-butilo; isobutilo; pentilo; hexilo; isohexilo; heptilo; 4,4-dimetilpentilo; dietilpentilo; octilo; 2,2,4-trimetilpentilo; nonilo; decilo; undecilo; y dodecilo.

El término "hidrocarburo" se refiere a una estructura química que comprende solamente átomos de carbono e hidrógeno.

20 El término "radical hidrocarburo" se refiere a un hidrocarburo que tiene al menos un hidrógeno retirado del mismo.

El término "arilo" se refiere a anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo. Grupos arilo de ejemplo incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, fenilo; fen-1-il-2-ilo; fen-1-il-3-ilo; fen-1-il-4-ilo; fen-1-il-5-ilo; fen-1-il-6-ilo; naftaleno; naftalen-1-il-2-ilo; naftalen-1-il-3-ilo; naftalen-1-il-4-ilo; naftalen-1-il-5-ilo; naftalen-1-il-6-ilo; naftalen-1-il-7-ilo; naftalen-1-il-8-ilo; naftalen-2-il-3-ilo; naftalen-2-il-4-ilo; naftalen-2-il-5-ilo; naftalen-2-il-6-ilo; naftalen-2-il-7-ilo; naftalen-2-il-8-ilo; naftalen-3-il-4-ilo; naftalen-3-il-5-ilo; naftalen-3-il-6-ilo; naftalen-3-il-7-ilo; naftalen-3-il-8-ilo; naftalen-4-il-5-ilo; naftalen-4-il-6-ilo; naftalen-4-il-7-ilo; naftalen-4-il-8-ilo; naftalen-5-il-6-ilo; naftalen-5-il-7-ilo; naftalen-5-il-8-ilo; naftalen-6-il-7-ilo; naftalen-6-il-8-ilo; naftalen-7-il-8-ilo; bifenilo; bifenil-2-ilo; bifenil-3-ilo; bifenil-4-ilo; bifenil-5-ilo; bifenil-6-ilo; y difenilo. Cuando están presentes dos anillos aromáticos, los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar bien sea unidos en un punto sencillo (por ejemplo, bifenilo), o pueden estar fusionados (por ejemplo, naftaleno). A menos que se haga referencia a un punto de unión específico, por ejemplo, en fen-1-il-2-ilo, naftalen-1-il-6-ilo, y bifenil-3-ilo, se entiende que tales grupos arilo pueden estar enlazados a al menos otra unidad estructural en cualquier punto disponible de unión.

35 El término "heteroarilo" se refiere a grupos cíclicos aromáticos tales como, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que tienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y S en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. El anillo que contiene átomos de carbono puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido a otra unidad estructural en cualquier punto de disponible de unión.

40 Grupos heteroarilo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirazolilo; pirazol-1-ilo; pirazol-2-ilo; pirazol-3-ilo; pirazol-4-ilo; pirazol-5-ilo; pirazolililo; pirazol-1-il-2-ilo; pirazol-1-il-3-ilo; pirazol-1-il-4-ilo; pirazol-1-il-5-ilo; pirazol-2-il-3-ilo; pirazol-2-il-4-ilo; pirazol-2-il-5-ilo; pirazol-3-il-4-ilo; pirazol-3-il-5-ilo; pirazol-4-il-5-ilo; imidazolilo; imidazol-1-ilo; imidazol-2-ilo; imidazol-3-ilo; imidazol-4-ilo; imidazol-5-ilo; imidazolililo; imidazol-1-il-2-ilo; imidazol-1-il-3-ilo; imidazol-1-il-4-ilo; imidazol-1-il-5-ilo; imidazol-2-il-3-ilo; imidazol-2-il-4-ilo; imidazol-2-il-5-ilo; imidazol-3-il-4-ilo; imidazol-3-il-5-ilo; imidazol-4-il-5-ilo; triazolilo; triazol-1-ilo; triazol-2-ilo; triazol-3-ilo; triazol-4-ilo; triazol-5-ilo; triazolililo; triazol-1-il-2-ilo; triazol-1-il-3-ilo; triazol-1-il-4-ilo; triazol-1-il-5-ilo; triazol-2-il-3-ilo; triazol-2-il-4-ilo; triazol-2-il-5-ilo; triazol-3-il-4-ilo; triazol-3-il-5-ilo; triazol-4-il-5-ilo; oxazolilo; oxazol-2-ilo; oxazol-3-ilo; oxazol-4-ilo; oxazol-5-ilo; oxazolililo; oxazol-2-il-3-ilo; oxazol-2-il-4-ilo; oxazol-2-il-5-ilo; oxazol-3-il-4-ilo; oxazol-3-il-5-ilo; oxazol-4-il-5-ilo; furilo; fur-2-ilo; fur-3-ilo; fur-4-ilo; fur-5-ilo; furililo; fur-2-il-3-ilo; fur-2-il-4-ilo; fur-2-il-5-ilo; fur-3-il-4-ilo; fur-3-il-5-ilo; fur-4-il-5-ilo; tiazolilo; tiazol-1-ilo; tiazol-2-ilo; tiazol-3-ilo; tiazol-4-ilo; tiazol-5-ilo; tiazolililo; tiazol-1-il-2-ilo; tiazol-1-il-3-ilo; tiazol-1-il-4-ilo; tiazol-1-il-5-ilo; tiazol-2-il-3-ilo; tiazol-2-il-4-ilo; tiazol-2-il-5-ilo; tiazol-3-il-4-ilo; tiazol-3-il-5-ilo; tiazol-4-il-5-ilo; isoxazolilo; isoxazol-2-ilo; isoxazol-3-ilo; isoxazol-4-ilo; isoxazol-5-ilo; isoxazol-2-il-3-ilo; isoxazol-2-il-4-ilo; isoxazol-2-il-5-ilo; isoxazol-3-il-4-ilo; isoxazol-3-il-5-ilo; isoxazol-4-il-5-ilo; piridilo; pirid-1-ilo; pirid-2-ilo; pirid-3-ilo; pirid-4-ilo; pirid-5-ilo; pirid-6-ilo; piridililo; pirid-1-il-2-ilo; pirid-1-il-3-ilo; pirid-1-il-4-ilo; pirid-1-il-5-ilo; pirid-1-il-6-ilo; pirid-2-il-3-ilo; pirid-2-il-4-ilo; pirid-2-il-5-ilo; pirid-2-il-6-ilo; pirid-3-il-4-ilo; pirid-3-il-5-ilo; pirid-3-il-6-ilo; pirid-4-il-5-ilo; pirid-4-il-6-ilo; pirid-5-il-6-ilo; piridazinilo; piridazin-1-ilo; piridazin-2-ilo; piridazin-3-ilo; piridazin-4-ilo; piridazin-5-ilo; piridazin-6-ilo; piridazinililo; piridazin-1-il-2-ilo; piridazin-1-il-3-ilo; piridazin-1-il-4-ilo; piridazin-1-il-5-ilo; piridazin-1-il-6-ilo;

5 piridazin-2-il-3-ilo; piridazin-2-il-4-ilo; piridazin-2-il-5-ilo; piridazin-2-il-6-ilo; piridazin-3-il-4-ilo; piridazin-3-il-5-ilo; piridazin-3-il-6-ilo; piridazin-4-il-5-ilo; piridazin-4-il-6-ilo; piridazin-5-il-6-ilo; pirimidinilo; pirimidin-1-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-3-ilo; pirimidin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; pirimidin-6-ilo; pirimidinililo; pirimidin-1-il-2-ilo; pirimidin-1-il-3-ilo; pirimidin-1-il-4-ilo; pirimidin-1-il-5-ilo; pirimidin-1-il-6-ilo; pirimidin-2-il-3-ilo; pirimidin-2-il-4-ilo; pirimidin-2-il-5-ilo; pirimidin-2-il-6-ilo; pirimidin-3-il-4-ilo; pirimidin-3-il-5-ilo; pirimidin-3-il-6-ilo; pirimidin-4-il-5-ilo; pirimidin-4-il-6-ilo; pirimidin-5-il-6-ilo; pirazinilo; pirazin-1-ilo; pirazin-2-ilo; pirazin-3-ilo; pirazin-4-ilo; pirazin-5-ilo; pirazin-6-ilo; pirazinililo; pirazin-1-il-2-ilo; pirazin-1-il-3-ilo; pirazin-1-il-4-ilo; pirazin-1-il-5-ilo; pirazin-1-il-6-ilo; pirazin-2-il-3-ilo; pirazin-2-il-4-ilo; pirazin-2-il-5-ilo; pirazin-2-il-6-ilo; pirazin-3-il-4-ilo; pirazin-3-il-5-ilo; pirazin-3-il-6-ilo; pirazin-4-il-5-ilo; pirazin-4-il-6-ilo; pirazin-5-il-6-ilo; triazinilo; triazin-1-ilo; triazin-2-ilo; triazin-3-ilo; triazin-4-ilo; triazin-5-ilo; triazin-6-ilo; triazinililo; triazin-1-il-2-ilo; triazin-1-il-3-ilo; triazin-1-il-4-ilo; triazin-1-il-5-ilo; triazin-1-il-6-ilo; triazin-2-il-3-ilo; triazin-2-il-4-ilo; triazin-2-il-5-ilo; triazin-2-il-6-ilo; triazin-3-il-4-ilo; triazin-3-il-5-ilo; triazin-3-il-6-ilo; triazin-4-il-5-ilo; triazin-4-il-6-ilo; y triazin-5-il-6-ilo. A menos que se haga referencia a un punto específico de unión, por ejemplo, como en pirid-2-ilo, piridazin-3-ilo, se entiende que tales grupos heteroarilo pueden estar enlazados a al menos otra unidad estructural en cualquier punto de unión disponible.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado y parcialmente insaturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Cicloalquilos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo; ciclopropililo; cicloprop-1-il-2-ilo; ciclobutilo; ciclobutililo; ciclobut-1-il-2-ilo; ciclobut-1-il-3-ilo; ciclopentilo; ciclopentililo; ciclopent-1-il-2-ilo; ciclopent-1-il-3-ilo; ciclohexilo; ciclohexililo; ciclohex-1-il-2-ilo; ciclohex-1-il-3-ilo; ciclohex-1-il-4-ilo; cicloheptilo; cicloheptililo; ciclohept-1-il-2-ilo; ciclohept-1-il-3-ilo; ciclohept-1-il-4-ilo; ciclooctilo; ciclooct-1-il-2-ilo; ciclooct-1-il-3-ilo; ciclooct-1-il-4-ilo; ciclooct-1-il-5-ilo; ciclobutenilo; ciclobuten-1-ilo; ciclobuten-2-ilo; ciclobuten-3-ilo; ciclobuten-4-ilo; ciclobutenililo; ciclobuten-1-il-2-ilo; ciclobuten-1-il-3-ilo; ciclobuten-1-il-4-ilo; ciclobuten-2-il-3-ilo; ciclobuten-2-il-4-ilo; ciclobuten-3-il-4-ilo; ciclopentenilo; ciclopenten-1-ilo; ciclopenten-2-ilo; ciclopenten-3-ilo; ciclopenten-4-ilo; ciclopenten-5-ilo; ciclopentenililo; ciclopenten-1-il-2-ilo; ciclopenten-1-il-3-ilo; ciclopenten-1-il-4-ilo; ciclopenten-1-il-5-ilo; ciclopenten-2-il-3-ilo; ciclopenten-2-il-4-ilo; ciclopenten-2-il-5-ilo; ciclopenten-3-il-4-ilo; ciclopenten-3-il-5-ilo; ciclopenten-4-il-5-ilo; ciclohexenilo; ciclohexen-1-ilo; ciclohexen-2-ilo; ciclohexen-3-ilo; ciclohexen-4-ilo; ciclohexen-5-ilo; ciclohexen-6-ilo; ciclohexenililo; ciclohexen-1-il-2-ilo; ciclohexen-1-il-3-ilo; ciclohexen-1-il-4-ilo; ciclohexen-1-il-5-ilo; ciclohexen-1-il-6-ilo; ciclohexen-2-il-3-ilo; ciclohexen-2-il-4-ilo; ciclohexen-2-il-5-ilo; ciclohexen-2-il-6-ilo; ciclohexen-3-il-4-ilo; ciclohexen-3-il-5-ilo; ciclohexen-3-il-6-ilo; ciclohexen-4-il-5-ilo; ciclohexen-4-il-6-ilo; y ciclohexen-5-il-6-ilo. Un anillo cicloalquilo puede tener un átomo de carbono de anillo reemplazado con un grupo carbonilo (C=O). A menos que se haga referencia a un punto específico de unión, por ejemplo, como en ciclohexen-3-il-6-ilo, cicloprop-1-il-2-ilo, y ciclobuten-4-ilo, se entiende que tales grupos cicloalquilo pueden estar enlazados a al menos otras unidad estructural en cualquier punto de unión disponible.

35 El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático opcionalmente sustituido, completamente saturado o insaturado, el cual es, por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo. El heterociclo puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde los heteroátomos N y S pueden ser oxidados opcionalmente y el heteroátomo N puede ser cuaternizado opcionalmente. El heterociclo puede estar unido a través de un heteroátomo o átomo de carbono en el anillo.

40 Heterociclos/heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolidinilo; pirrolidinililo; pirrolilo; pirrolililo; indolilo; indolililo; pirazolilo; pirazolililo; oxetanilo; oxetanililo; pirazolinilo; pirazolinililo; imidazolilo; imidazolililo; imidazolinilo; imidazolinililo; imidazolidinilo; imidazolidinililo; oxazolilo; oxazolililo; oxazolidinilo; oxazolidinililo; isoxazolinilo; isoxazolinililo; isoxazolilo; isoxazolililo; tiazolilo; tiazolililo; tiadiazolilo; tiadiazolililo; tiazolidinilo; tiazolidinililo; isotiazolilo; isotiazolililo; isotiazolidinilo; isotiazolidinililo; furilo; furililo; tetrahydrofurilo; tetrahydrofurililo; thienilo; thienililo; oxadiazolilo; oxadiazolililo; piperidinilo; piperidinililo; piperazinilo; piperazinililo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperazinililo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopiperidinililo; homopiperazinilo; homopiperazinililo; 2-oxohomopiperazinilo; 2-oxohomopiperazinililo; 2-oxopirrolidinilo; 2-oxopirrolidinililo; 2-oxazepinilo; 2-oxazepinililo; azepinilo; azepinililo; 4-piperidinilo; 4-piperidinililo; piridilo; piridililo; N-oxo-piridilo; N-oxopiridililo; pirazinilo; pirazinililo; pirimidinilo; pirimidinililo; piridazinilo; piridazinililo; tetrahydropiranilo; tetrahydropiranililo; morfolinilo; morfolinililo; tiamorfolinilo; tiamorfolinililo; 1,3-dioxolanilo; 1,3-dioxolanililo; tetrahydro-1, 1-dioxothienilo; tetrahydro-1, 1-dioxothienililo; dioxanilo; dioxanililo; isotiazolidinilo; isotiazolidinililo; thietanilo; thietanililo; thiiranilo; thiiranililo; triazinilo; triazinililo; triazolilo; y triazolililo.

50 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo saturado o insaturado en el cual al menos un carbono del anillo (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son reemplazados independientemente con al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

55 Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo", se refiere a un alquilo C₁-C₃ enlazado a un halógeno individual o a halógenos múltiples. Haloalquilos de ejemplo que contienen halógenos múltiples incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, -CHCl₂, -CH₂-CHF₂, y -CF₃.

El término "alcoxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo se refiere a radicales de la fórmula general $-OR^a$, en donde R^a se selecciona de un radical hidrocarburo. Alcoxis de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

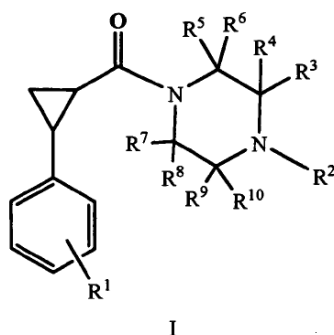
El término "ciano" se refiere a CN.

- 5 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos con al menos un sustituyente en cualquier posición disponible y sustituable y grupos, estructuras o moléculas que no están sustituidos.

10 La expresión "un compuesto de fórmula [se inserta número de fórmula utilizada en relación con una fórmula específica descrita aquí], o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí] o enantiómeros o diastereómeros de la misma, o mezclas de los mismos se refiere a la base libre de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], enantiómeros de la base libre de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], diastereómeros de la base libre de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], sales farmacéuticamente aceptables de los diastereómeros de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. El número de fórmula insertado donde dice "[se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí]" se selecciona de los números de fórmula descritos aquí y una vez seleccionados se inserta entre cada paréntesis de tal manera que es consistente a lo largo de la expresión y explicación provistas aquí. Por ejemplo, si la fórmula I es seleccionada para inserción entre los paréntesis, la expresión lee "un compuesto de la fórmula [I], o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [I] o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de las mismas", y en la explicación provista aquí se lee por lo tanto: "se refiere a la base libre de la fórmula [I], enantiómeros de la base libre de la fórmula [I], diastereómeros de la base libre de la fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de la fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los diastereómeros de la fórmula [I], y/o mezclas de cualquiera de los anteriores".

30 La expresión "un compuesto de fórmula [se inserta el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica descrita aquí], o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí] o enantiómeros del mismo, o mezclas del mismo" se refiere a la base libre de fórmula [se inserta número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], enantiómeros de la base libre de la fórmula [se inserta el número de fórmula usada en conexión con una fórmula específica descrita aquí], sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [se inserta el número de la fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de la fórmula [se inserta el número de fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí], y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. El número de fórmula insertado donde dice "[se inserta el número de la fórmula usado en relación con una fórmula específica descrita aquí]" se selecciona de los números de fórmula descritos aquí y una vez seleccionado se inserta dentro de cada paréntesis de tal manera que sea consistente a lo largo de la expresión y explicación provistas aquí. Por ejemplo, si la fórmula I se selecciona para inserción en el paréntesis, la frase lee "un compuesto de la fórmula [I], o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [I] o enantiómeros de las mismas, o mezclas del mismo, y la explicación provista por lo tanto lee: "se refiere a la base libre de la fórmula [I], enantiómeros de la base libre de la fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de la fórmula [I], y/o mezclas de cualesquiera de los anteriores".

En un aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

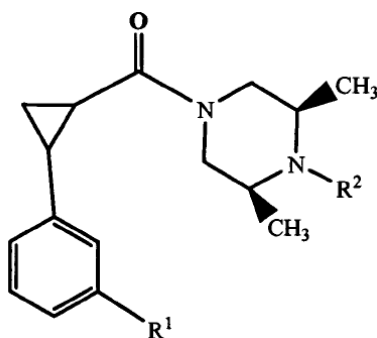
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

10 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11}, R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

15 dado que

i) al menos uno de $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo;

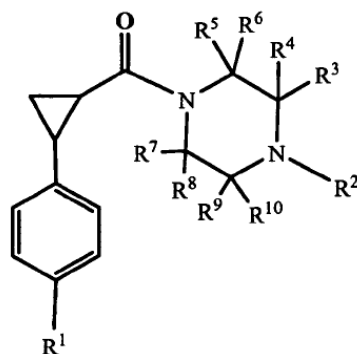
ii) la fórmula I no es



cuando R^1 es un grupo $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ unido por meta al fenilo, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H; y

20 iii) la fórmula I no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



Ia

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son seleccionados cada uno independientemente de H y C₁-C₃alquilo; y

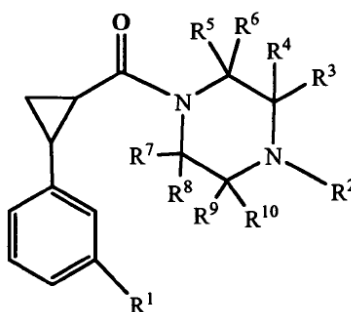
10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

15 dado que

i) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es a C₁-C₃alquilo; y

ii) la fórmula Ia no está en la configuración cis en el ciclopropano.

20 En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula Ib, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula Ib o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



Ib

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

25 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

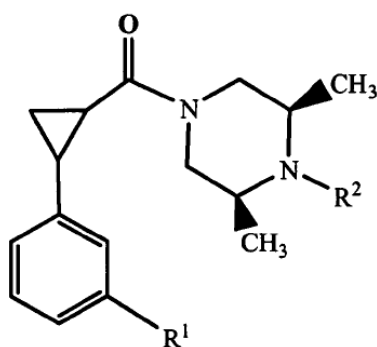
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

- 5 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11}, R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

10 Dado que:

i) al menos uno de $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo;

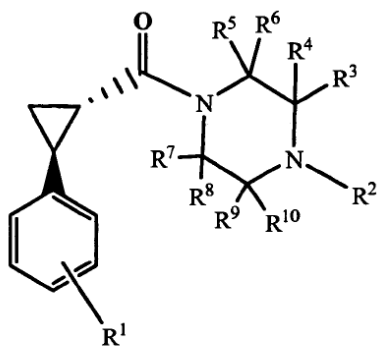
ii) la fórmula Ib no es



cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H; y

- 15 iii) la fórmula Ib no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula II, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula II o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



II

20 en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

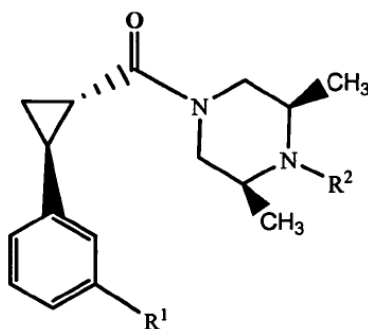
- 25 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6

5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, - (C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

Dado que:

i) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es a C₁-C₃alquilo; y

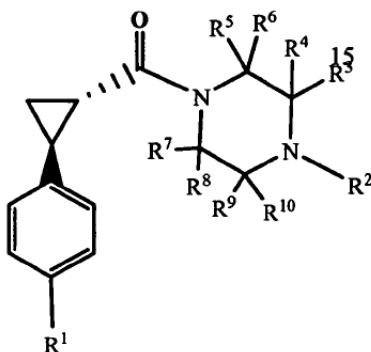
ii) la fórmula II no es



10

cuando R¹ es -C(=O)NR¹¹R¹², R² es isopropilo, y R¹¹ y R¹² son H.

En otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IIa, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IIa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



IIa

15

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son seleccionados cada uno independientemente de H y C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -(C₁-C₃alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

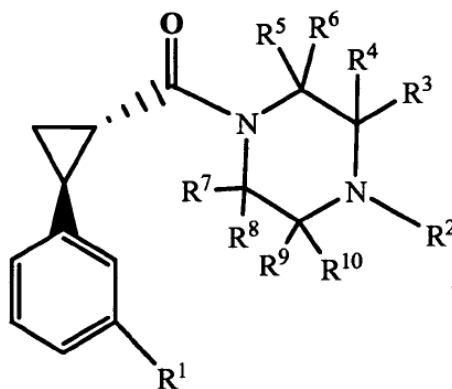
25

dado que

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es a C_1 - C_3 alquilo.

En aún todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IIb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IIb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:

5



IIb

en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_1 - C_3 alcoxi, $-C_1$ - C_6 alquil-hidroxi, $-C_1$ - C_6 alquil- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

10 R^2 es C_1 - C_6 alquil o C_3 - C_6 cicloalquilo;

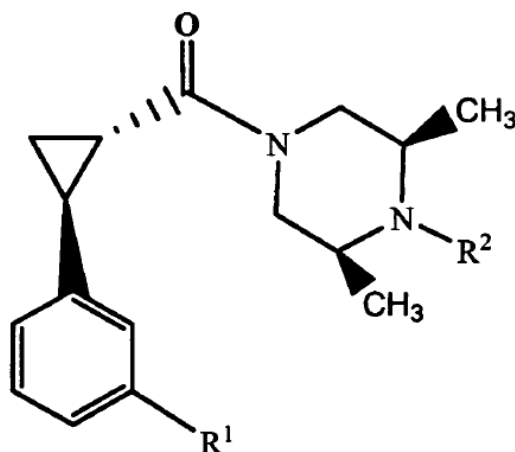
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1 - C_3 alquilo; y

15 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_3 alquil- C_1 - C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N)$, $-(C_1-C_3alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N)$, haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1$ - C_3 alquil y $-C_1$ - C_6 alquil- C_1 - C_3 alcoxi; y

20 Dado que:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es un C_1 - C_3 alquilo; y

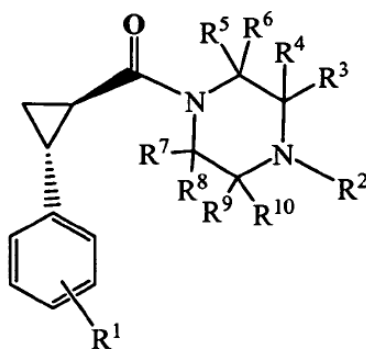
ii) la fórmula IIb no es



cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H.

En incluso aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula III, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula III o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:

5



III

en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

10 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

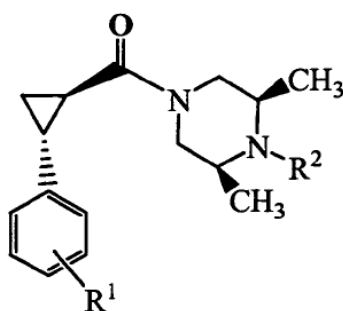
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

15 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

20 Dado que:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo; y

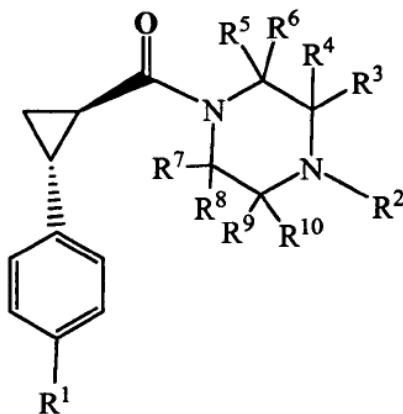
ii) la fórmula III no es



cuando R^1 es a $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H.

En todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IIIa, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IIIa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:

5



IIIa

en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(-O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

10 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

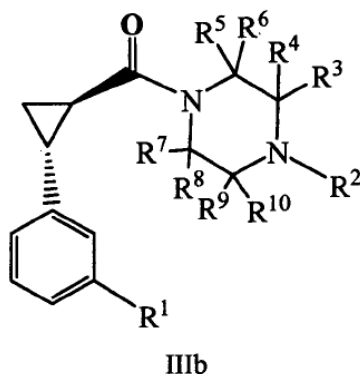
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

15 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11}, R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

20 Dado que:

i) al menos uno de $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo.

En incluso todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IIIb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IIIb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

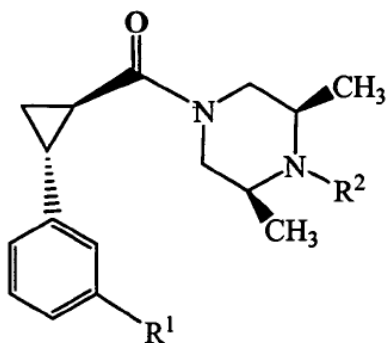
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11}, R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

15 Dado que:

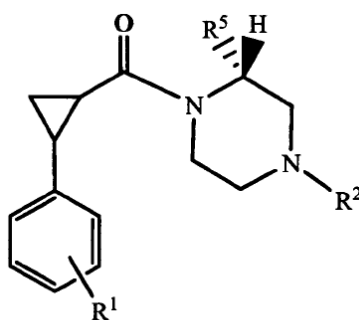
i) al menos uno de $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo; y

ii) la fórmula IIIB no es



cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo, y R^1 y R^{12} son H.

20 En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IV, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IV o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



IV

en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

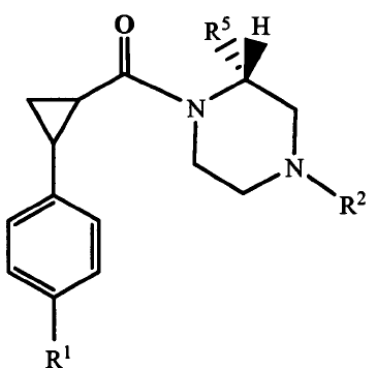
5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi; y dado:

15 i) la fórmula IV no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IVa, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IVa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



IVa

20 en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

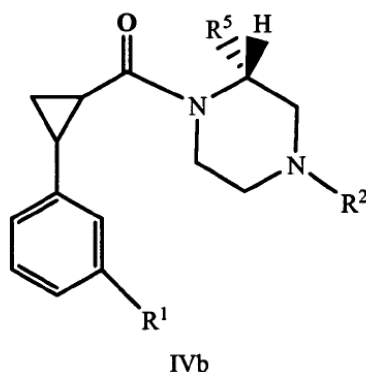
25 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6

- miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

dado que:

- i) la fórmula IVa no está en la configuración cis en el ciclopropano.

- En incluso todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IVb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula IVb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



en donde:

- R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

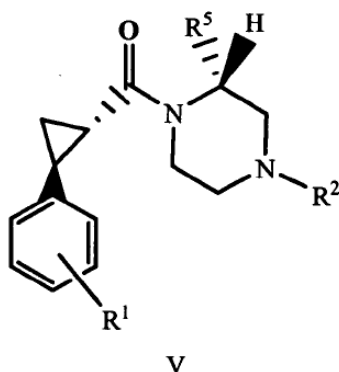
R⁵ es C₁-C₃alquilo; y

- R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

Dado que:

- i) la fórmula IVb no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En un aspecto adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula V, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



en donde:

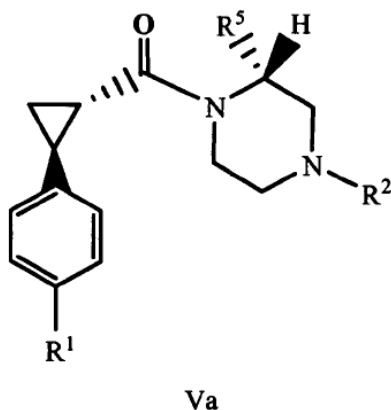
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

15 En un aspecto todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula Va, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



en donde:

20 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

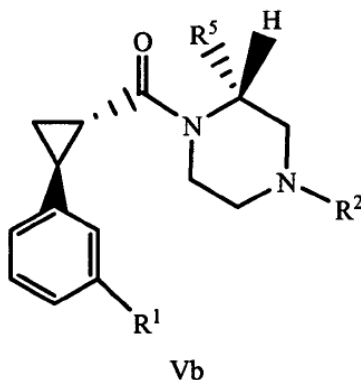
R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

25 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que

contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.

- 5 En todavía un aspecto adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula Vb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



en donde:

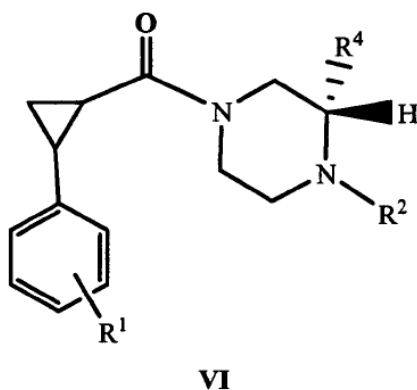
- 10 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquil $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

- 15 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.
- 20

En un aspecto incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VI, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula VI o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



- 25 en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

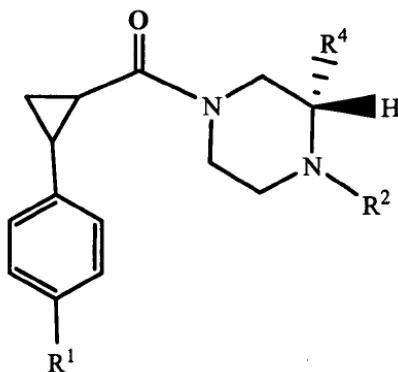
R^2 es C_1 - C_6 alquil o C_3 - C_6 cicloalquilo;

R^4 es C_1 - C_3 alquilo; y

5 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_3 alquil- C_1 - C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1$ - C_3 alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1$ - C_3 alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1$ - C_3 alquil y $-C_1$ - C_6 alquil- C_1 - C_3 alcoxi; y dado:

10 i) la fórmula VI no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En todavía incluso un aspecto adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIa, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula VIa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



15

VIa

en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_1 - C_3 alcoxi, $-C_1$ - C_6 alquil-hidroxi, $-C_1$ - C_6 alquil- $C(=O)$ - $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1 - C_6 alquil o C_3 - C_6 cicloalquilo;

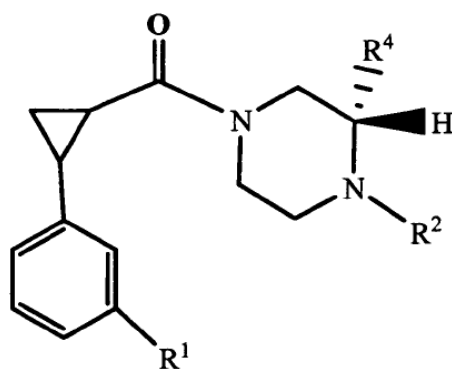
20 R^4 es C_1 - C_3 alquilo; y

25 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_3 alquil- C_1 - C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1$ - C_3 alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1$ - C_3 alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1$ - C_3 alquil y $-C_1$ - C_6 alquil- C_1 - C_3 alcoxi; y

dado que:

30 i) la fórmula VIa no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En aún un aspecto todavía incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula VIb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



VIb

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

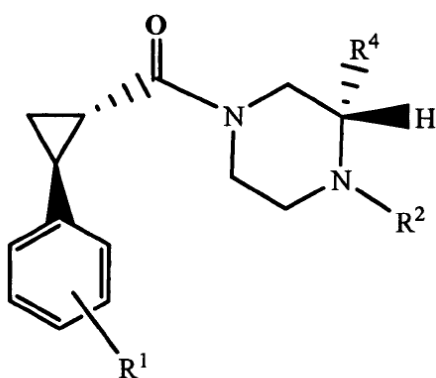
R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

15 dado que:

i) fórmula VIb no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VII, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VII

20 en donde:

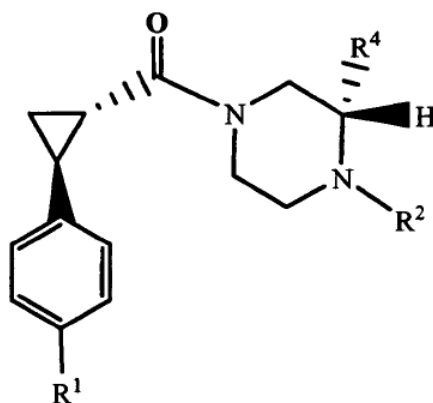
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

5 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.

10 En todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIIa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VIIa

en donde:

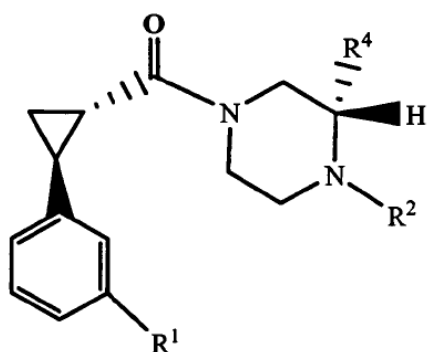
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(-O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

15 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^4 es C_1-C_3 alquilo; y

20 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.

25 En aún todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIIb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VIIb

en donde:

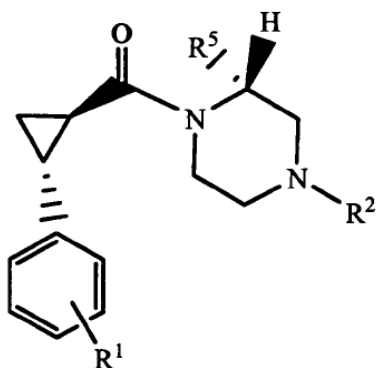
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^4 es C_1-C_3 alquilo; y

10 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

15 En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIII, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VIII

en donde:

20 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

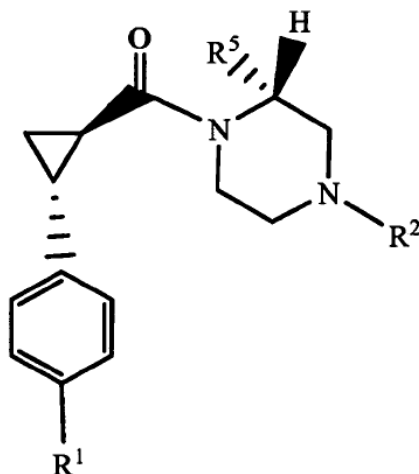
R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6

- 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

En aún todavía un aspecto incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIIIa o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VIIIa

- 10 en donde:

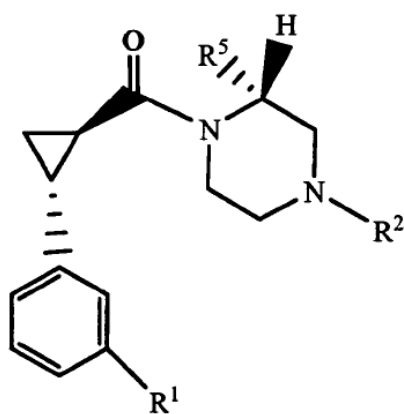
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁵ es C₁-C₃alquilo; y

- 15 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.
- 20

En incluso todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula VIIIb o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



VIIIb

en donde:

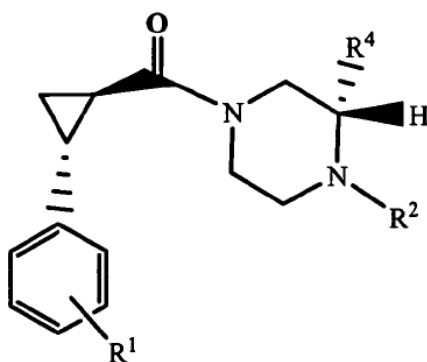
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹²R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁵ es C₁-C₃alquilo; y

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

15 En un aspecto incluso todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IX, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



IX

en donde:

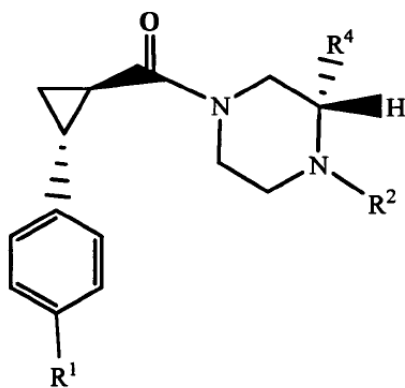
20 R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹²R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

- 5
- 10 En todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IXa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



IXa

en donde:

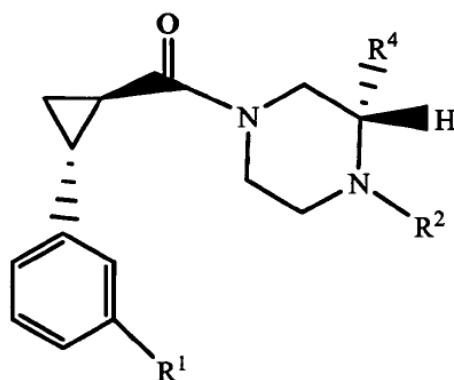
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

- 15 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

- 25 En un aspecto todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula IXb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



IXb

en donde:

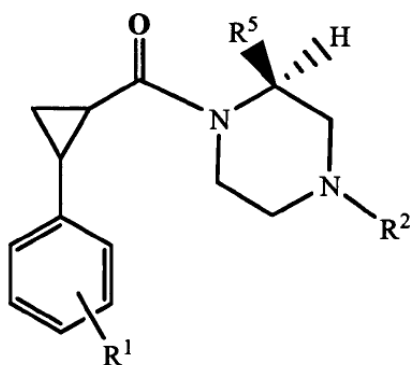
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^4 es C_1-C_3 alquilo; y

10 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

15 En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula X, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula X o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



X

en donde:

20 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

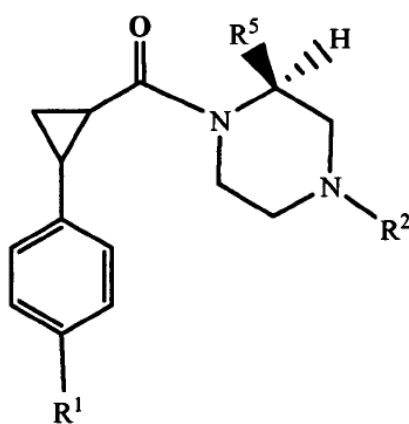
R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

- 5 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi; y

Dado que:

- 10 i) la fórmula X no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula Xa, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula Xa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



Xa

- 15 en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquil $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

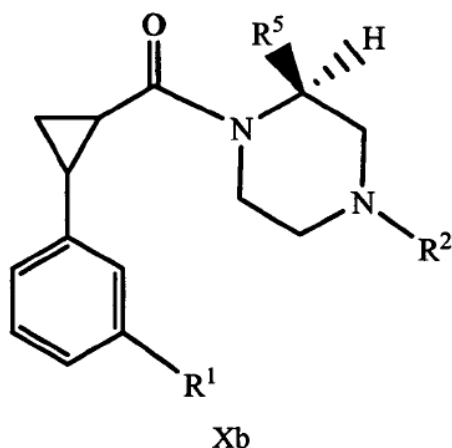
R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

- 20 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi; y

dado que:

- i) la fórmula Xa no está en la configuración cis en el ciclopropano.

- 30 En incluso todavía aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de fórmula Xb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula Xb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

5 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

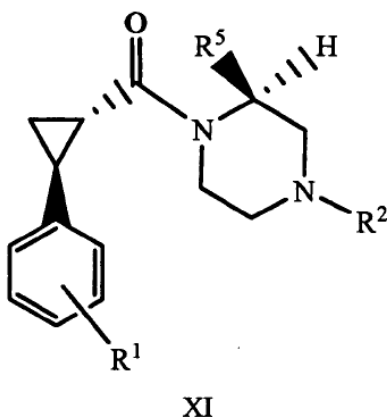
R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

10 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

15 dado que:

i) la fórmula Xb no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En un aspecto adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XI, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



20 en donde:

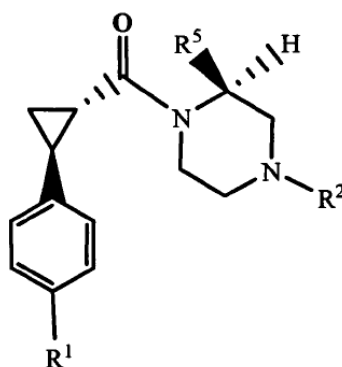
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{12}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R⁵ es C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

10 En un aspecto todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIa

en donde:

15 R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

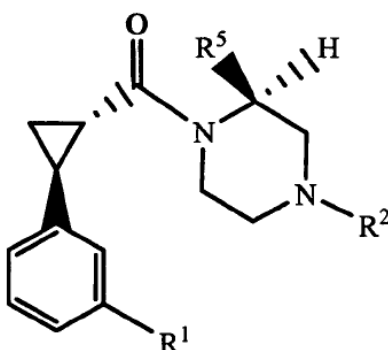
R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁵ es C₁-C₃alquilo; y

20 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

25

En aún un aspecto adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



en donde:

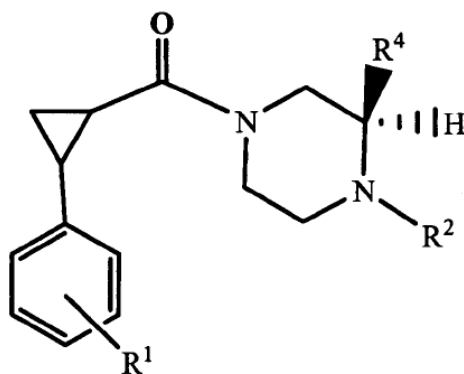
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

5 R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

15 En un aspecto incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XII, o enantiómeros o diastereómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula XII o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



XII

en donde:

20 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

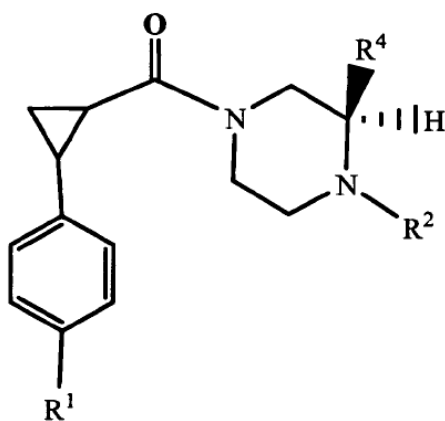
R^4 es C_1-C_3 alquilo; y

25 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

dado que

i) la fórmula XII no está en la configuración cis en el ciclopropano.

35 En un aspecto todavía incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIIa, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula XIIa o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



XIIa

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

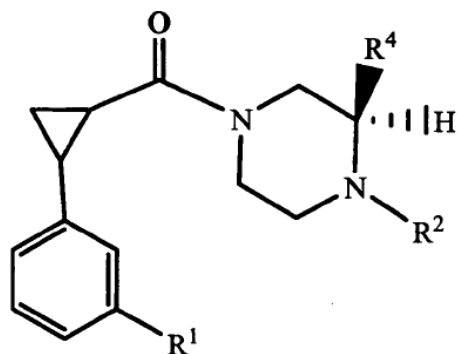
R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

15 dado que

i) la fórmula XIIa no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En aún un aspecto todavía incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIIb, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula XIIb o enantiómeros o diastereómeros de las mismas, o mezclas de los mismos:



XIIb

20

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

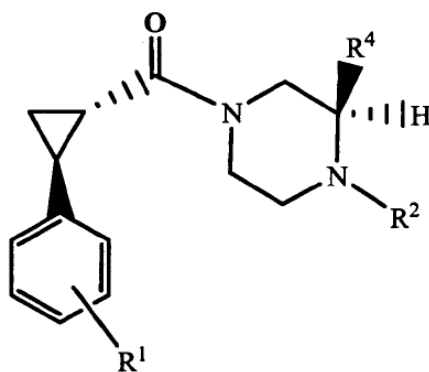
R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

5 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-Ci-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi; y

dado que

i) la fórmula XIIb no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIII, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIII

15

en donde:

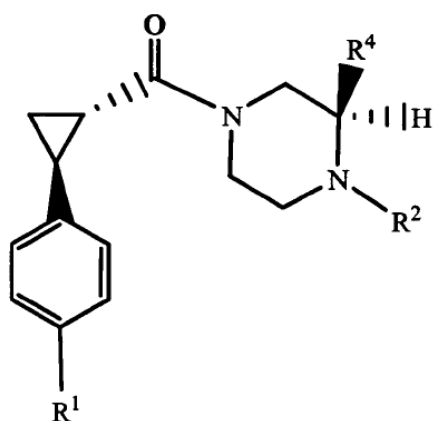
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹² heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

20 R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

25 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

30 En todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIIIa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIIIa

en donde:

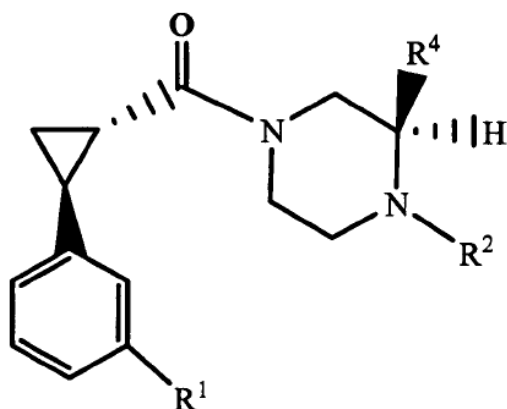
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-Cl-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

15 En aún todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIIIb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIIIb

en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹²,

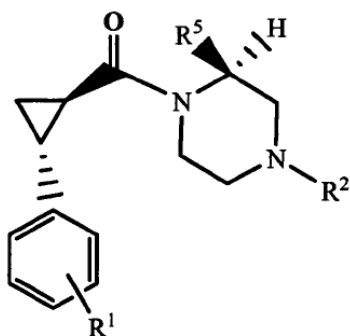
20 heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.

En aún otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIV, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIV

en donde:

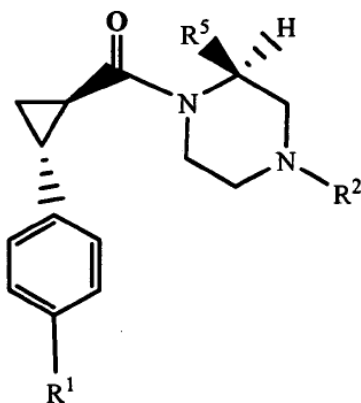
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil-C(=O)- $NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- $-C_1-C_3$ alcoxi.

En aún todavía un aspecto incluso adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIVa o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XIVa

en donde:

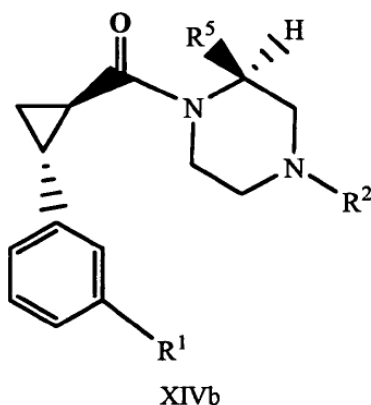
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

5 R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

15 En incluso todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XIVb o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



en donde:

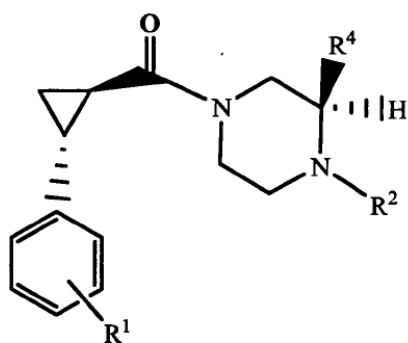
R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

20 R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

R^5 es C_1-C_3 alquilo; y

R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), $-C_1-C_3$ alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil y $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi.

30 En un aspecto incluso todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XV, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XV

en donde:

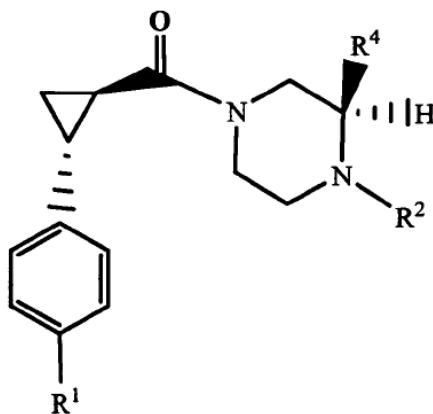
R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

5 R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

10 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-Cl-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

15 En todavía otro aspecto, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XVa, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



XVa

en donde:

20 R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(-O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

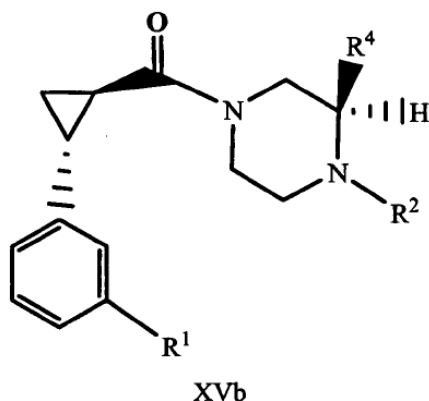
R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-Cl-C₃alcoxi, 5-membered heterocicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6

- 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

En un aspecto todavía adicional, la divulgación provee un compuesto de la fórmula XVb, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos:



- 10 en donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno;

R² es C₁-C₆alquil o C₃-C₆cicloalquilo;

R⁴ es C₁-C₃alquilo; y

- 15 R¹¹ y R¹² son seleccionados cada uno independientemente de H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₃alquil-C₁-C₃alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N, -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), -C₁-C₃alquil-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O y N), haloalquilo, o R¹¹, R¹² y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de -C₁-C₃alquil y -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi.

In otra realización, R¹ es arilo, heteroarilo, -C₁-C₆alquil-C₁-C₃alcoxi, -C₁-C₆alquil-hidroxi, -C₁-C₆alquil-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi, o halógeno.

- 25 En todavía aun otra realización, R¹ es -C(=O)NR¹¹R¹².

En aun otra realización, R² es C₁-C₆alquilo.

En todavía otra realización, R² es C₃-C₆cicloalquilo.

En una realización adicional, R² es C₁-C₃alquilo.

En aun otra realización, R² es isopropyl o ciclobutilo.

- 30 En incluso una realización adicional, R³ es H o metilo.

En todavía aun una realización adicional, R³ es H.

En incluso una realización adicional, R³ es metilo.

En aun una realización adicional, R⁴ es H o metilo.

En aun incluso una realización adicional, R⁴ es H.

En todavía aun incluso una realización adicional, R⁴ es metilo.

En todavía aun una realización adicional, R⁵ es H, metilo, o etilo.

En incluso una realización adicional, R⁵ es H.

En todavía incluso una realización adicional, R⁵ es metilo.

5 En todavía aun a realización adicional, R⁵ es etilo.

En todavía aun otra realización, R⁶ es H o metilo.

En todavía aun incluso una realización adicional, R⁶ es H.

En todavía otra realización, R⁶ es metilo.

En aun otra realización, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son cada uno independientemente H.

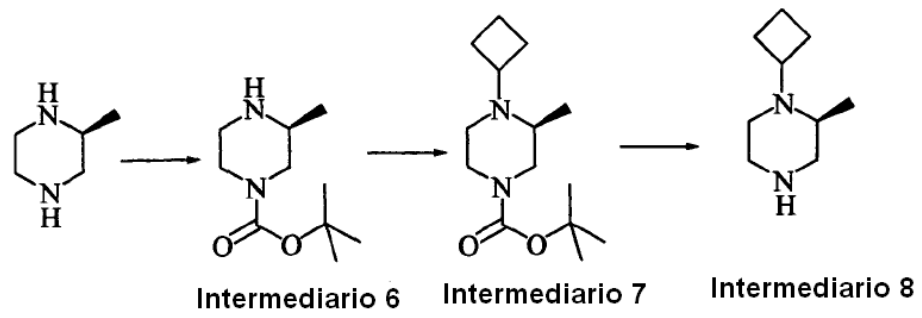
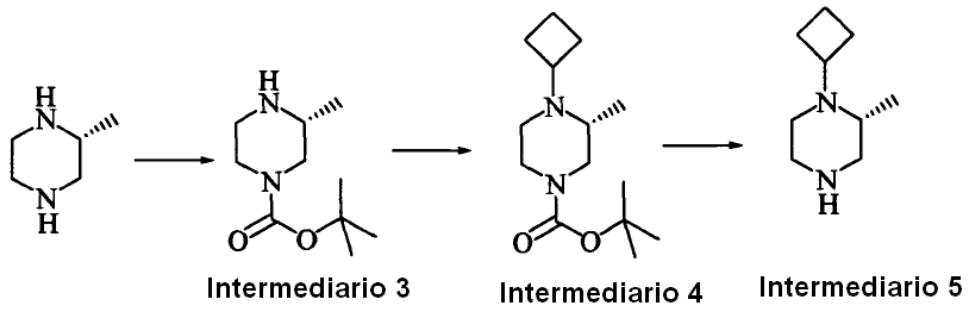
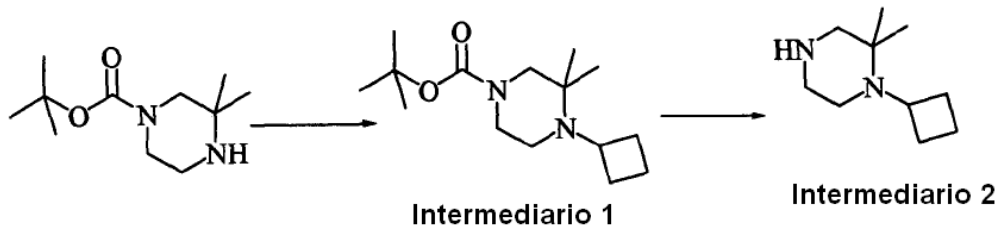
- 10 Aún una realización incluso adicional está dirigida a al menos un compuesto seleccionado de: 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3 -metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-((1S, 2S)-2-[(R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]-ciclopropil)-benzamida; y 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.
- 45

- Otra realización está dirigida a al menos un compuesto seleccionado entre: 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((R)-y4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 3-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((1S, 2S)-2-[(R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]-ciclopropil)-
- 50
- 55

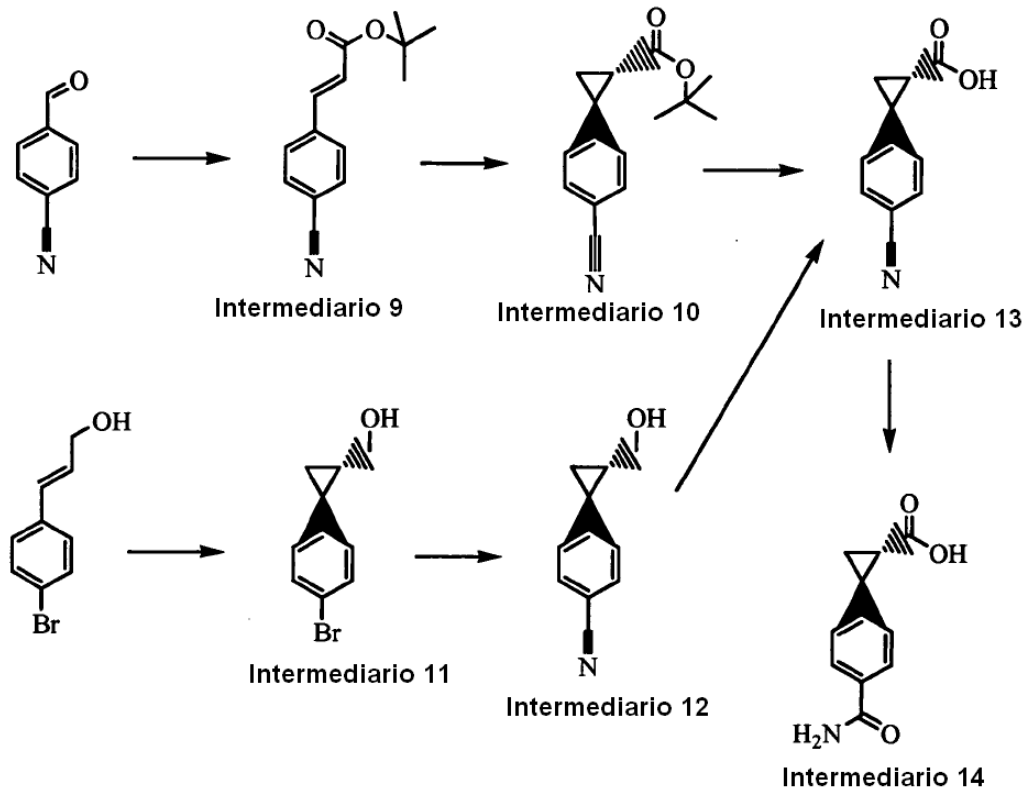
benzamida; y 3-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.

- 5 Si los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir 1) en formas enantioméricas o diastereoméricas (y pueden ser aislados como tales), y/o 2) como una mezcla racémica. La presente invención incluye todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, de los compuestos de las fórmulas descritas aquí. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos aquí más adelante.
- 10 También se entenderá que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá adicionalmente que la presente invención abarca todas las tales formas solvatadas de los compuestos de las fórmulas descritas aquí que posee en la actividad mencionada aquí más adelante.
- 15 Los compuestos de las fórmulas descritas aquí también pueden formar sales. Como resultado, cuando se hace referencia a un compuesto de las fórmulas descritas aquí, tal referencia incluye, a menos que se indique otra cosa, sales del mismo. En una realización, los compuestos de las fórmulas descritas aquí forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización los compuestos de las fórmulas descritas aquí forman sales que por ejemplo, pueden ser utilizadas para aislar y/o purificar los compuestos de las fórmulas descritas aquí.
- 20 En general, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con las fórmulas descritas aquí pueden ser obtenidas utilizando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos estándar incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la reacción de un compuesto suficientemente básico, tal como, por ejemplo, una amina con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de un metal alcalino correspondiente (tal como sodio, potasio o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de acuerdo con las
- 25 fórmulas descritas aquí, el cual puede tener un protón adecuadamente ácido, tal como, por ejemplo, un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como, por ejemplo, un etóxido o metóxido), de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como, por ejemplo, una colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencional.
- 30 En una realización, un compuesto de acuerdo con las fórmulas descritas aquí puede ser convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, particularmente, una sal de adición ácida, tal como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato.
- 35 En general, los compuestos de las fórmulas descritas aquí pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas y el conocimiento general de una persona experimentada en la técnica y/o de acuerdo con los métodos fijados en los Ejemplos que siguen. Los solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de la reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por una persona de experiencia normal en la técnica. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por parte de una persona experimentada en la técnica. Las técnicas de combinación pueden ser empleadas en la preparación de compuestos, por ejemplo, cuando los intermediarios poseen grupos adecuados para estas técnicas.
- 40 El término "grupo protector de amino" se refiere a unidades estructurales reconocidas en la técnica capaces de unirse a un grupo amino de tal manera que se evita que el grupo amino tome parte de las reacciones que ocurren en cualquier lugar de la molécula a las cuales está unido el grupo amino. Los grupos protectores de amino aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, grupos protectores de amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, John Wiley & Sons, 1981. El grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector tipo uretano (el cual también se denomina grupo protector carbamato), el cual incluye pero no se limita a,
- 45 por ejemplo, grupos arilalquilocarbonilo, tales como, por ejemplo, benciloxycarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxycarbonilo y tert-butoxicarbonilo. Típicamente, el grupo protector de amino es tert-butoxicarbonilo.

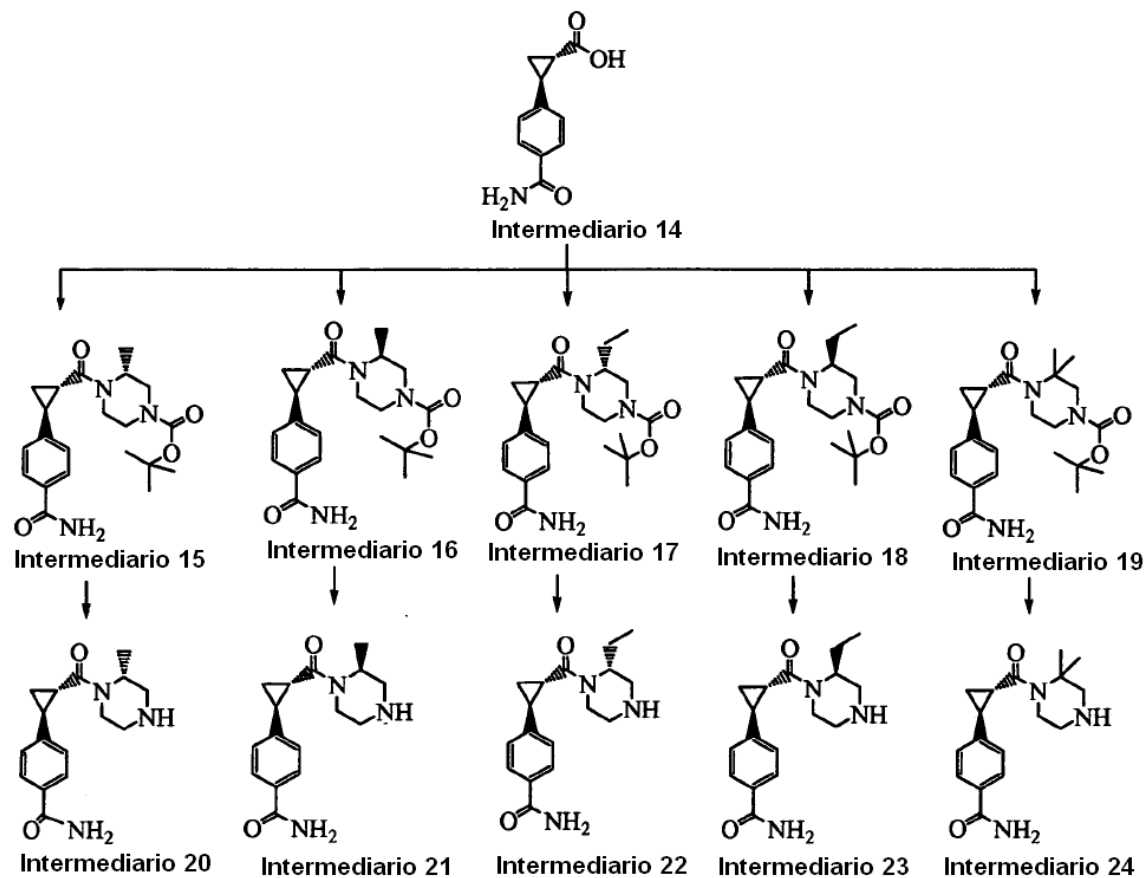
Esquema 1



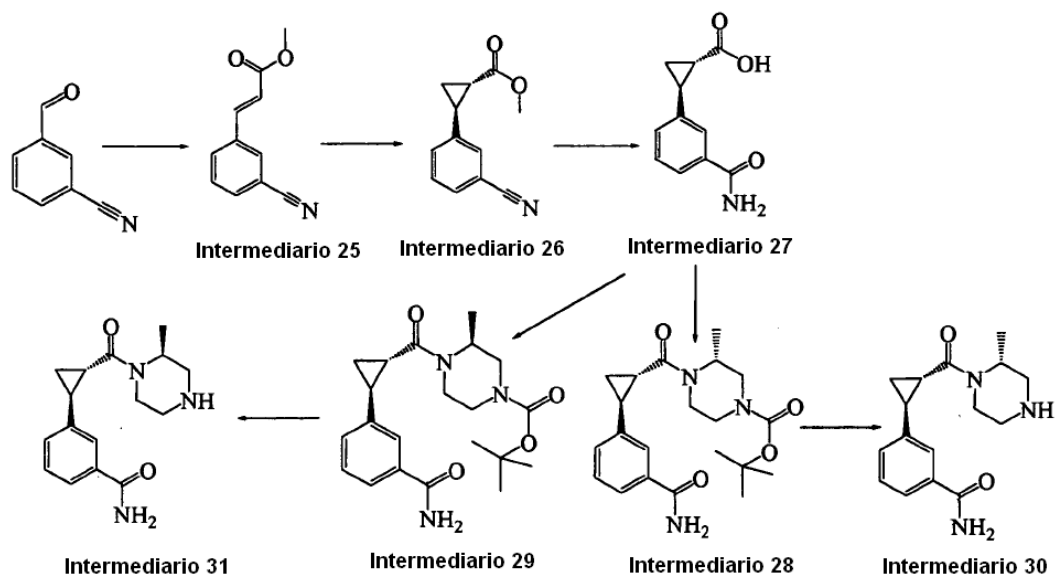
Esquema 2



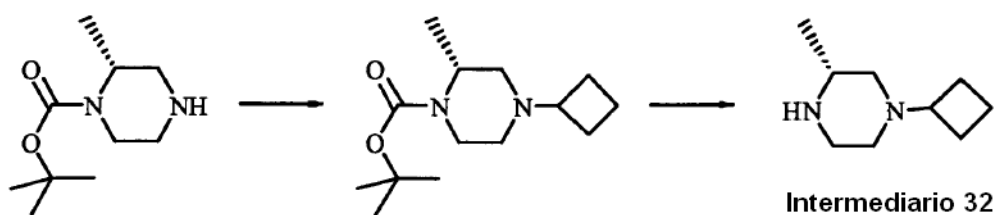
Esquema 3



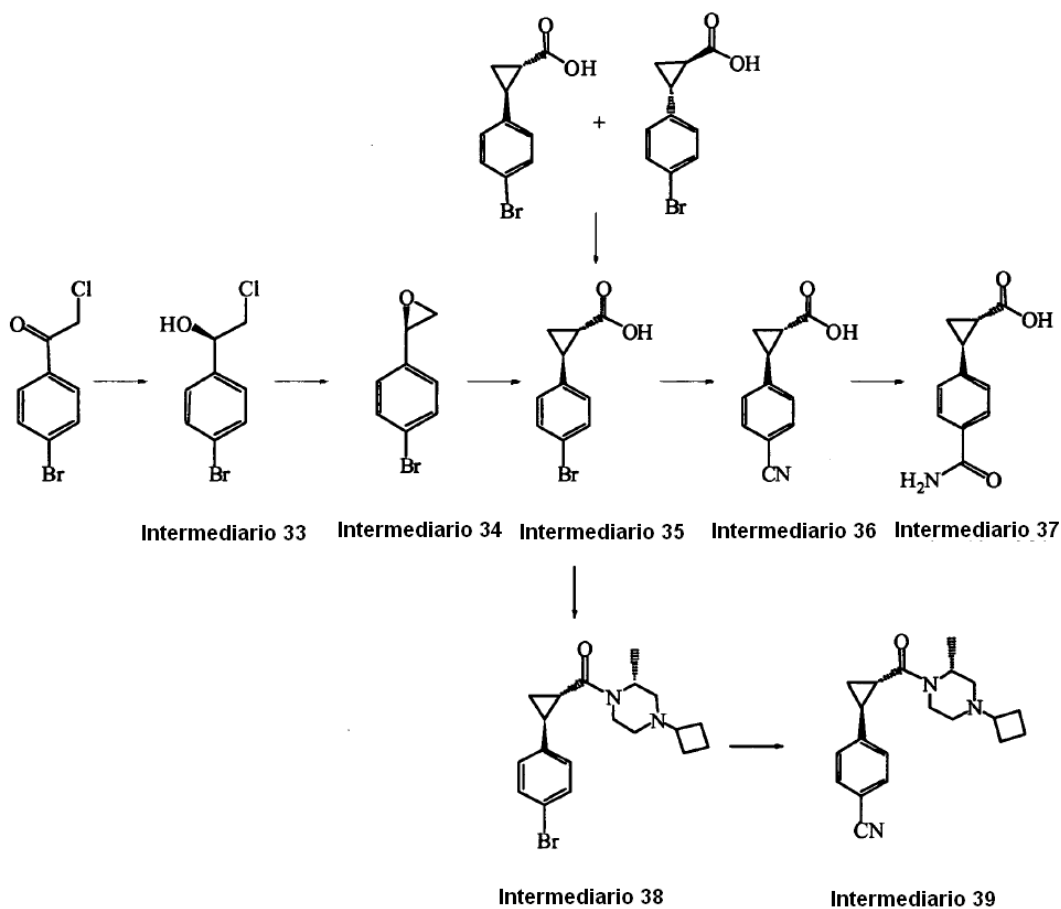
Esquema 4



Esquema 5



Esquema 6



5 Otro aspecto de la divulgación está dirigido a un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de la histamina es beneficioso comprendiendo la administración a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí, o diastereómeros o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de dicha fórmula, o diastereómeros o enantiómeros de las mismas, o mezclas de los mismos.

10 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser utilizado para tratar un amplio rango de condiciones o trastornos en los cuales la interacción con el receptor H3 de la histamina es beneficiosa. Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí, puede ser, por ejemplo, útil para tratar enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal o el sistema endocrinológico .

15 En una realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí modula al menos un receptor H3 de la histamina.

Los términos "modulan", "modula", "modular" o "modulación", tal como se utilizan aquí, se refieren, por ejemplo, a la activación (por ejemplo actividad agonista) o inhibición (por ejemplo, actividad antagonista y agonista inversa) de al menos un receptor H3 de histamina.

5 En una realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí es un agonista inverso de al menos un receptor H3 de histamina.

En otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí es un antagonista de al menos un receptor H3 de histamina.

En otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí es un antagonista de al menos un receptor H3 de histamina.

10 En aún otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí es un antagonista de al menos un receptor H3 de histamina.

15 Otra realización provee un método para tratar un trastorno en el cual la modulación de la función de al menos un receptor H3 de histamina es beneficiosa comprendiendo la administración a un animal de sangre caliente que requiere de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí.

En aún otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser usado como medicamento.

20 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil para tratar al menos un trastorno autoinmune. Trastornos autoinmunes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, artritis, injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, enfermedades del colágeno, alergias diversas, tumores y virus.

25 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil para tratar al menos un trastorno psiquiátrico. Trastornos psiquiátricos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, Trastornos Psicóticos y Trastornos de Esquizofrenia, tales como, por ejemplo, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno de Alucinación, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido y Trastorno Psicótico debido a una Condición Médica General; Demencia y otros Trastornos Cognitivos; Trastorno por Ansiedad, tales como, por ejemplo, Trastorno por Pánico sin Agorafobia, Trastorno por Pánico con Agorafobia, Agorafobia sin Historia de Trastorno por Pánico, Fobia Específica, Fobia Social, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Trastorno Relacionado con el Estrés, Trastorno por Estrés Postraumático, Trastorno por Estrés Agudo, Trastorno por Ansiedad Generalizada y Trastorno por Ansiedad Generalizada Debida a una Condición Médica General; Trastornos del Ánimo, tales como, por ejemplo, a) Trastorno Depresivo (Incluyendo pero no limitándose a, por ejemplo, Trastorno Depresivo Mayor y Trastorno Distímico), b) Depresión Bipolar y/o Manía Bipolar, tal como, por ejemplo, Bipolar I (la cual incluye, pero no se limita a aquellos con episodios maníacos, depresivo o mixtos), y Bipolar II, c) Trastornos Ciclotípicos, y d) Trastornos del Ánimo Debidos a una Condición Médica General; Trastornos del Sueño, tales como, por ejemplo, Narcolepsia, Trastorno Diagnosticado Usualmente Primero en la Infancia, Niñez o Adolescencia incluyendo, pero no limitándose a, por ejemplo, Retardo Mental, Síndrome de Down, Trastorno del Aprendizaje, Trastorno de las Habilidades Motoras, Trastornos de la Comunicación, Trastornos del Desarrollo Pervasivo, Trastornos del Comportamiento del Déficit de Atención y Perturbación, Trastornos en la Alimentación y la Ingestión de la Infancia o la Niñez Temprana, Trastornos de Tics, y Trastornos de Eliminación; Trastornos Relacionados con Sustancias incluyendo, pero no limitándose a, por ejemplo, Dependencia en Sustancias, Abuso de Sustancias, Intoxicación con Sustancias, Retiro de Sustancias, Trastornos Relacionados con el Alcohol, Trastornos Relacionados con las Anfetaminas (o Similares a Anfetaminas), Trastorno Relacionado con la Cafeína, Trastorno Relacionado con la Cannabis, Trastornos Relacionados con la Cocaína, Trastornos Relacionados con Alucinógenos, Trastornos Relacionados con Inhalantes, Trastornos Relacionados con Nicotina, Trastornos Relacionados con Opio, Trastornos Relacionados con Fenciclidina (o similares a Fenciclidina), y Trastornos relacionados con Sedativos, Hipnóticos o Ansiolíticos; Trastornos de Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador; Trastornos de la Ingestión, tales como, por ejemplo, Obesidad; Trastornos de la Personalidad que Incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, Trastornos de Personalidad Obsesiva-Compulsiva; Trastornos del Control de Impulsos; Trastornos de Tics incluyendo, pero no limitándose a, por ejemplo, el Trastorno de Tourette, Trastorno de Tics Motor o Vocal Crónico; y Trastorno de Tics Transitorios.

40

45

50

Al menos uno de los trastornos psiquiátricos anteriores está definido, por ejemplo, en la American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

5 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil i) para tratar obesidad o sobrepeso (por ejemplo, promoción de pérdida de peso y mantenimiento de la pérdida de peso), desórdenes de la ingestión (por ejemplo, ingestión excesiva, anorexia, bulimia e ingestión compulsiva), y/o ansias (para fármacos, tabaco, alcohol y cualquier macronutriente apetitoso o artículos alimenticios no esenciales); ii) para evitar la ganancia de peso (por ejemplo, inducida por medicación o subsecuente a la cesación de fumar); y/o iii) modulación del apetito y/o saciedad.

10 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser adecuado para tratar la obesidad reduciendo el apetito y el peso corporal y/o el mantenimiento de la reducción de peso y evitar la recuperación.

15 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser utilizado para evitar o revertir la ganancia de peso inducida por medicación, por ejemplo, la ganancia de peso causada por tratamientos antipsicóticos (neuroléptico); y/o ganancia de peso asociada con la cesación de fumar.

20 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil para tratar al menos un Trastorno Neurodegenerativo. Trastornos Neurodegenerativos de Ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer (AD); Demencia, la cual incluye, pero no se limita a, por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer (AD), Síndrome de Down, Demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), Parkinsonismo Postencefálico, Demencia con Cuerpos de Lewy, Demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Enfermedades de las Neuronas Motoras (MND), Demencia Frontotemporal Tipo Parkinson (FTDP), Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, Degeneración Corticobasal, Lesión Cerebral Traumática (TBI), Demencia Pugilística, Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y enfermedades de prión; Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS); Incapacidad Cognitiva Moderada (MCI), Incapacidad de Memoria Asociada con la Edad (AAMI); Declinación Cognitiva Relacionada con la Edad (ARCD); Incapacidad Cognitiva no Relacionada con la Demencia (CIND); Esclerosis Múltiple; Enfermedad de Parkinson (PD); Parkinsonismo Postencefálico; Enfermedad de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); enfermedades de las neuronas motoras (MND); Atrofia del Sistema Múltiple (MSA); Degeneración Corticobasal; Paresis Supranuclear Progresiva; Síndrome de Guillain-Barré (GBS); y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP).

30 Al menos un compuesto de acuerdo con las fórmulas descritas aquí puede ser útil para tratar al menos un trastorno neuroinflamatorio que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, Esclerosis Múltiple (MS), la cual incluye, pero no se limita a, por ejemplo, Esclerosis Múltiple de Remisión Relapsa (RRMS), Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (SPMS), y Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (PPMS); Enfermedad de Parkinson; Atrofias del Sistema Múltiple (MSA); Degeneración Corticobasal; Paresis Supranuclear Progresiva; Síndrome de Guillain-Barré (GBS); y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP).

35 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil para tratar al menos un Trastorno de Déficit de Atención y Perturbador del Comportamiento. Los Trastornos de Déficit de la Atención y Comportamiento Perturbador de Ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, el trastorno de déficit en la atención (ADD), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y trastornos afectivos.

40 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser útil para tratar el dolor; trastornos de dolor agudos y crónicos que incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, Dolor de Dispersión amplia, Dolor Localizado, Dolor Nociceptivo, dolor Inflamatorio, dolor Central, dolor neuropático Central y periférico, dolor neurogénico Central y periférico, neuralgia Central y periférica, dolor de la Espalda baja, dolor Postoperatorio, dolor Visceral y dolor Pélvico; Alodinia; Anestesia dolorosa; Causalgia; Disestesia; Fibromialgia; Hiperalgnesia; Hiperestesia; Hiperpatía; dolor Isquémico; dolor Ciático; Dolor asociado con cistitis incluyendo, pero no limitándose a cistitis intersticial; Dolor asociado con esclerosis múltiple; Dolor asociado con artritis; Dolor asociado con osteoartritis; Dolor asociado con artritis reumatoide; y Dolor asociado con cáncer.

45 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser usado para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno autoinmune, trastorno psiquiátrico, trastorno de

obesidad, trastorno de ingestión, trastorno de ansias, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y comportamiento perturbador, y/o trastornos del dolor descritos aquí anteriormente.

5 Por ejemplo, en una realización al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser utilizado para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno autoinmune, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de ingestión, trastorno de ansias, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, Trastorno de Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador, y/o trastorno por dolor descritos aquí anteriormente.

10 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser utilizado para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Por ejemplo, en una realización al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I pueden ser usado para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

15 Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser usado para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer.

20 Por ejemplo, una realización provee al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí puede ser usado para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

Por ejemplo, una realización provee al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

25 Otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar al menos un trastorno autoinmune, trastorno psiquiátrico, trastorno por obesidad, trastorno de ingestión, trastorno de ansias, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y comportamiento perturbador, y/o dolor asociado en un animal de sangre caliente.

30 Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar al menos un trastorno autoinmune, trastorno psiquiátrico, trastorno por obesidad, trastorno de ingestión, trastorno de ansias, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y comportamiento perturbador, y/o trastorno por dolor en un animal de sangre caliente.

35 Aún otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar al menos un trastorno seleccionado del déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente .

Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente.

40 Aún otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar déficit cognitivo en esquizofrenia en un animal de sangre caliente.

Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar déficit cognitivo en esquizofrenia en un animal de sangre caliente.

Aún otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar obesidad en un animal de sangre caliente,

Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar la obesidad en un animal de sangre caliente.

Aún otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar narcolepsia en un animal de sangre caliente,

5 Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar narcolepsia en un animal de sangre caliente.

Otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente.

10 Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente.

Otro aspecto provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno de hiperactividad con déficit de atención en un animal de sangre caliente.

Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno de hiperactividad con déficit de atención en un animal de sangre caliente.

15 Por ejemplo, una realización provee compuestos de acuerdo con la fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno de dolor en un animal de sangre caliente.

En una realización, el animal de sangre caliente es una especie mamífera que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, humanos y animales domésticos, tales como, por ejemplo, perros, gatos y caballos.

En una realización adicional, el animal de sangre caliente es un humano.

20 Otro aspecto provee el uso de al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí en terapia.

Por ejemplo, una realización provee el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I en terapia.

Aún una realización incluso adicional provee el uso de un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí en la manufactura de un medicamento para uso en terapia.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario.

En aún otra realización un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí, o una composición o formulación farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí pueden ser administradas concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado de los siguientes:

30

(i) antidepresivos, tales como, por ejemplo, agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, isocarboxazid, maprotilina, mirtazepina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, selegilina, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

35

(ii) antipsicóticos, tales como por ejemplo amisulpride, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapinas, dibenzapina, divalproex, droperidol, flufenazina, haloperidol, iloperidona, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, paliperidona, ferfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozide, proclorperazina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpiride, suproclona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zotepina, ziprasidona, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

40

- 5 (iii) ansiolíticos, tales como, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas y barbituratos, tales como por ejemplo adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, reclazepam, suriclona, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (iv) anticonvulsivos, tales como por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrogine, gabapentin, topiramato, fentoína, etosuximida, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 10 (v) terapias para Alzheimer, tales como, por ejemplo, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (vi) terapias para Parkinson y agentes para el tratamiento de síntomas extrapiramidales, tales como, por ejemplo, levodopa, carbidopa, amantadina, pramipexol, ropinirol, pergolide, cabergolina, apomorfina, bromocriptina, inhibidores de MAOB (esto es, selegina y rasagilina), inhibidores de COMT (esto es, entacapona y tolcapona),
 15 inhibidores de alfa-2, anticolinérgicos (esto es, benztropina, biperiden, orfenadrina, prociclidina y trihexifenidil), inhibidores de la retoma de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (vii) terapias para la migraña, tales como, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital,
 20 cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisuride, naratriptán, pergolide, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (viii) terapias para la apoplejía, tales como, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodile y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los
 25 mismos;
- (ix) terapias para la incontinencia urinaria, tales como, por ejemplo, darafenacin, diciclomina, falvoxato, imipramina, desipramina, oxibutinina, propiverina, propanteditina, robalzotan, solifenacin, alfazosin, doxazosin, terazosin, tolterodina y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (x) terapias para dolor neuropático, tales como, por ejemplo, gabapentin, lidoderm, pregablin, y equivalentes e
 30 isómeros y matabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xi) terapias nociceptivas para el dolor, tales como, por ejemplo, celecoxib, codeína, diclofenaco, etoricoxib, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levo-alfa-acetilmetadol, loxoprofen, lumiracoxib, meperidina, metadona, morfina, naproxen, oxicodona, paracetamol, propoxifeno, rofecoxib, sufentanil, valdecocixib, y equivalentes e isómeros y
 35 metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xii) terapias contra el insomnio e hipnóticos sedativos, tales como, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capuride, hidrato de cloral, clonazepam, clorazepato, cloperidona, cloretato, dexclamol, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, flurazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midafur, midazolam, nisobamato, pagoclona, pentobarbital,
 40 perlapina, fenobarbital, propofol, quazepam, ramelteon, roletamida, suproclona, temazepam, triazolam, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem, zopiclona y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xiii) estabilizadores del ánimo, tales como, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentin, lamotrigina, litio, olanzapina, oxcarbazepina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil y equivalentes e isómeros y
 45 metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos ;
- (xiv) terapias para la obesidad, tales como, por ejemplo, fármacos antiobesidad que afectan el consumo de energía, la glicólisis, la gluconeogénesis, glucogenólisis, la lipólisis, la lipogénesis, la absorción de grasas, el almacenamiento de grasas, la excreción de grasas, el hambre y/o la saciedad y/o los mecanismos de ansias; apetito/motivación,

consumo de alimentos, y motilidad gastrointestinal; dietas muy bajas en calorías (VLCD); y dietas bajas en calorías (LCD);

(xv) agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la obesidad, tales como, por ejemplo fármacos de biguanida, insulina (análogos de la insulina sintéticas) y antihiperlipémicos orales (estos se dividen en reguladores de la glucosa prandial e inhibidores de la alfa-glucosidasa), agentes moduladores de PPAR, tales como, por ejemplo, agonistas de PPAR alfa y/o gamma; sulfonilureas; agentes que hacen disminuir el colesterol, tales como, por ejemplo inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa); un inhibidor del sistema de transporte de los ácidos biliares del íleo (inhibidor de IBAT); una resina de enlazamiento a los ácidos biliares; agentes secuestrantes de ácidos biliares, tales como, por ejemplo, colestipol, colestiramina o colestagel; un inhibidor de CETP (proteína de transferencia del colesterol éster); un antagonista de la absorción de colesterol; un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsómica); un derivado del ácido nicotínico, incluyendo productos de liberación y recombinación lenta; un compuesto de fitosterol; probucol; un anticoagulante; un ácido graso omega-3; una terapia antiobesidad, tal como, por ejemplo, sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina y tiroxina; un antihipertensivo, tal como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor II de la angiotensina, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético y un vasodilatador; un modulador de la hormona concentradora de melanina (MCH); un modulador del receptor NPY; un modulador del receptor de orexina, un modulador de la proteína quinasa dependiente de fosfoinosítide (PKC); moduladores de los receptores nucleares, tales como, por ejemplo, LXR, FXR, RXR, GR, ERR α , β , PPAR α , β , γ , y ROR α ; un agente modulador de la transmisión de monoamina, tal como, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NARI), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI), un agente antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NaSSA); un modulador del receptor de serotonina; un modulador del receptor leptina/leptina; un modulador del receptor grelina/grelina; un inhibidor de DPP-IV; y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(xvi) agentes para tratar ADHD, tales como, por ejemplo, anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, dexmetilfenidato, modafinil, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos; y

(xvii) agentes usados para tratar trastornos por abuso de sustancias, dependencia y retiro, tales como, por ejemplo, terapias para el reemplazo de nicotina (esto es, goma, parches y aspersor nasal); agonistas del receptor nicotínico, agonistas parciales y antagonistas (por ejemplo vareniclina); acomprosato, bupropión, clonidina, disulfiram, metadona, naloxona, naltrexona, y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

Cuando se emplea en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí, el otro compuesto farmacéuticamente activo de más arriba puede ser utilizado, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o de alguna otra manera determinada por la persona experimentada en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula descrita aquí pueden ser administrados por cualquier medio adecuado para la condición que se va a tratar, el cual depende de la cantidad del compuesto de acuerdo con la fórmula descrita aquí para ser administrada.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula descrita aquí pueden ser administrados en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, epidural, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, intratecal, intracerebroventricular, e inyección en las articulaciones.

En una realización, la ruta de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita aquí puede ser determinada por una persona de experiencia normal en la técnica, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 300 mg/kg/día, preferiblemente menos de aproximadamente

200 mg/kg/día, en una dosis individual o en o en la forma de dosis individuales divididas. Las cantidades de dosificación de ejemplo para un adulto humano van desde aproximadamente 1 a 100 (por ejemplo, 15) mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, las cuales pueden ser administradas en una dosis individual o en la forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día.

- 5 El nivel de dosis específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto en particular, sin embargo, puede variar y depende en general de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la biodisponibilidad de los compuestos de acuerdo con la fórmula descrita aquí en la forma administrada; la estabilidad metabólica y longitud de acción de los compuestos de acuerdo con la fórmula descrita aquí; especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; modo y hora de administración; rata de excreción; combinación de fármacos; y severidad de la condición particular.

10 Un aspecto provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, una realización provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Otra realización provee un método para tratar al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que requiere tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí, y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Composiciones farmacéuticas sólidas aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, *cachets*, y supositorios.

- 25 En una composición farmacéutica sólida, vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, al menos un sólido, al menos un líquido, y mezclas de los mismos. El vehículo sólido puede ser también un diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglomerante, material de encapsulamiento, y/o agente de desintegración de tabletas. Vehículos adecuados, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, carbonato de magnesio; estearato de magnesio; talco; lactosa; azúcar; pectina; dextrina, almidón; tragacanto; metil celulosa; carboximetilcelulosa celulosa de sodio; una cera de bajo punto de fusión; manteca de cacao; y mezclas de los mismos.

- 30 Un polvo puede ser preparado, por ejemplo, mezclando un sólido finamente dividido con al menos un compuesto finamente dividido de al menos una fórmula descrita aquí.

Una tableta puede ser preparada, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí en proporciones adecuadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable que tiene las propiedades de aglomeración necesarias, y compactada en la forma y tamaño deseados.

- 35 Un supositorio puede ser preparado, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí con al menos un excipiente adecuado no irritante que es líquido a la temperatura rectal pero sólido a una temperatura por debajo de la temperatura rectal, en donde el excipiente no irritante se funde primero y al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí se dispersa en el mismo. La mezcla fundida homogénea es vertida entonces en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar. Excipientes no irritantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, manteca de cacao; gelatina glicerizada; aceites vegetales hidrogenados; mezclas de polietilén glicoles de diversos pesos moleculares; y ésteres de ácidos grasos de polietilén glicol.

- 40 Composiciones farmacéuticas líquidas aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de propilén glicol en agua de al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí son composiciones líquidas farmacéuticas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en solución acuosa de polietilén glicol.

- 45

Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y/o agentes espesantes adecuados según se desee.

- 5 Las suspensiones acuosas para administración oral pueden prepararse dispersando al menos un compuesto finamente dividido de al menos una fórmula descrita aquí en agua junto con un material viscoso, tal como, por ejemplo, una goma sintética natural, resina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

En una realización, la composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 99% en peso (porcentaje en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí. Todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

- 10 En otra realización, la composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 0.10% hasta aproximadamente 50% en peso (porcentaje en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con al menos una fórmula descrita aquí. Todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

Otra realización, provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí, y un vehículo/diluyente farmacéuticamente aceptable para terapia.

- 15 Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para preparar un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí.

20 **Evaluación biológica**

Al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí que incluye los compuestos descritos en los ejemplos presentes, cuando se probó en al menos un ensayo in vitro como se describe sustancialmente más adelante es activo hacia los receptores H3. En particular, al menos un compuesto descrito aquí es un ligando efectivo del receptor H3. La actividad in vitro puede estar relacionada con la actividad in vivo pero no puede ser correlacionada linealmente con la afinidad de enlazamiento. En el ensayo in vitro, un compuesto puede ser probado en cuanto a su actividad hacia los receptores H3 y los IC₅₀ obtenidos para determinar la actividad para un compuesto en particular hacia el receptor H3.

- 25

Prueba de enlazamiento con Guanosin 5'-O-(3-[³⁵S]tio)trifosfato [GTPγS]

Puede utilizarse una prueba de enlazamiento a GTPγS para investigar las propiedades antagonistas de los compuestos en las células CHO (ovario de hámster chino) transfectadas con el receptor H3 de histamina humano (hH3R). Las membranas de las células CHO que expresan el hH3R (10 μg/pozo) se diluyen en regulador de ensayo de GTPγS (Hepes 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4) y se preincuban con saponina (3 μg/ml), GDP (10 μM) y perlas de PVT-WGA SPA (125 μg/pozo) (Amersham) durante 30 minutos. Para determinar la actividad antagonista, se agrega (R)-α-metil histamina (30 nM) en una placa de SPA de 96 pozos con [³⁵S]GTPγS (0.2 nM) y diversas concentraciones de los antagonistas de H3R. El ensayo de enlazamiento de GTPγS se inicia con la adición de la mezcla membrana/saponina/GDP y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de [³⁵S]GTPγS enlazada se determina utilizando el contador MicroBeta Trilux (PerkinElmer). El porcentaje de [³⁵S]GTPγS enlazada en cada muestra se calcula como porcentaje de lo enlazado en la muestra de control incubado en ausencia del antagonista de H3. Se obtienen determinaciones en duplicado para cada concentración, y los datos se analizan utilizando ExcelFit4 para obtener el IC₅₀.

- 30
- 35
- 40

Valores IC₅₀

Al menos un compuesto de fórmula de acuerdo con la presente divulgación puede tener un valor de IC₅₀ de menos de aproximadamente 1 μM. En una realización adicional, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC₅₀ de entre aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1 μM. En una realización incluso adicional, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC₅₀ de entre aproximadamente 2 nM hasta aproximadamente 100 nM. En aún una realización

- 45

5 adicional, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC_{50} de entre aproximadamente 2 nM y 50 nM. En una realización, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 100 nM. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener una actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 50 nM. En aún otra realización, al menos un compuesto de al menos una fórmula descrita aquí puede tener actividad en al menos uno de los ensayos antes referenciados a través de un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 20 nM.

10 En la Tabla 1 a continuación se definen para los compuestos de los Ejemplos 1-34 valores IC_{50} que se generaron de acuerdo con el Ensayo de enlazamiento de GTP γ S tal como se describió esencialmente aquí más arriba.

Tabla 1

Ejemplo No.	Enlazamiento GTP γ S IC_{50} (nM)
1	7.481
2	5.655
3	326.5
4	13.54
5	8.536
6	>1111
7	8.817
8	4.943
9	121.2
10	8.064
11	5.767
12	1325
13	29.07
14	15.29
15	139.9
16	>1111
17	14.24
18	5.981
19	1272
20	8.736
21	6.826
22	1009
23	>1111
24	15.85
25	12.01
26	>1111
27	12.03
28	5.281
29	575.9

(continuación)

Ejemplo No.	Enlazamiento GTPyS IC ₅₀ (nM)
30	16.32
31	6.962
32	>1111
33	41.01
34	51.8

EJEMPLOS

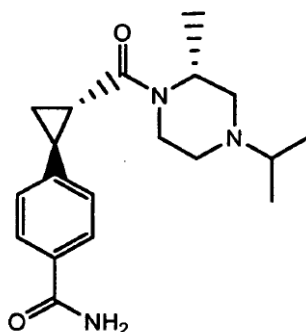
- 5 La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a manera de ilustración solamente. De la discusión anterior y los Ejemplos, una persona experimentada en la técnica puede establecer las características esenciales de la invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos citados aquí más adelante, sino más bien está definida por las reivindicaciones anexas al presente.
- 10 Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) y no están corregidas.
- A menos que se indique otra cosa, los reactivos comerciales utilizados en preparar los compuestos de ejemplo fueron utilizados tal como se recibieron sin purificación adicional.
- A menos que se especifique otra cosa, los solventes utilizados en la preparación de los compuestos del ejemplo fueron de grado anhidro comercial y se utilizaron sin secado o purificación adicional.
- 15 Todos los materiales de partida son disponibles comercialmente, a menos que se establezca otra cosa.
- Los nombres de los productos fueron determinados utilizando el software de denominación incluido en CambridgeSoft E-Notebook versión 9.2 (Chemoffice 9.0.7).
- 20 Las siguientes abreviaturas se emplean aquí: aq.: acuoso; br.: ancho; Bu: butilo; calcd: calculado; Celite®: marca de agente de filtración de tierra de diatomáceas, nombre registrado de Celite Corporation; d: doblete, dd: doblete de doblete; ddd: doblete de doblete de doblete; dddd: doblete de doblete de doblete de doblete; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCE: dicloroetano; DCM: diclorometano; DIPEA: N-etil-N-isopropilpropan-2-amina; DME: dimetil éter; DMEA: dimetil etilamina; DMF: N,N-dimetil formamida; DMSO: dimetil sulfóxido; dq: doblete de cuarteto; dt: doblete de triplete; EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato; ESI: fuente de iones de electroaspersión; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo; h: hora (s); ¹H RMN: resonancia magnética nuclear protónica; HBTU: O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato; HOBt: N-Hidroxibenzotriazol, HPLC: cromatografía líquida a alta presión; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; iPrOH: iso-propanol; L: litro; m: múltiplete; M: molar; ml: mililitro; MeOH: metanol; mg: miligramo; MgSO₄: sulfato de magnesio anhidro (agente desecante); MHz: megahertz; min: minuto (s); mmol: milimol; mol: mol; MPLC: cromatografía líquida de presión media; MS: espectrometría de masas; MTBE: metil terT-butil éter; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NH₄Cl: cloruro de amonio; ppm: partes por millón; q: cuarteto; quin: quinteto; rt: temperatura ambiente; s: simplete; sat: saturado; t: triplete; TEA: trietilamina; tBuOH: tert-butanol; td: triplete de doblete; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahidrofurano.
- 25
- 30 La cromatografía de columna se lleva a cabo utilizando sílica gel de 32-63 micrones, 60 Å, con columna de vidrio y presión de aire. La MPLC fue llevada a cabo sobre un instrumento ISCO Companion utilizando fase estacionaria RediSep SiO₂ desechable preempacada a 5-100 mL/min, detección UV (rango de 190-760 nm).
- 35
- Los espectros de masas fueron registrados utilizando técnicas de ionización por electroaspersión (LC-MS; método A: columna XTerra MS C8 2.5 mm 2.1x30 mm, gradiente de regulador H₂O TFA al 0.1%: CH₃CN+ TFA al 0.4%, MS: ZMD de micromasas/regulador de acetato de amonio; método B: columna Agilent Zorbax SB-C8 1.8 µm, 2.1x30 mm, H₂O con ácido fórmico al 0.1%: MeCN con ácido fórmico al 0.05%). Alternativamente, los espectros de masas fueron registrados sobre un Waters MS que consiste de un Alliance 2795 (LC) y un detector Waters Micromass ZQ a 120°C.
- 40

El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de iones por electroaspersión (ESI) operada en un modo de ion positivo o negativo. El espectrómetro de masas fue barrido entre m/z 100-1000 con un tiempo de barrido 0.3 s.

- 5 Los espectros de ^1H RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian RMN a 400 MHz o un Varian Mercury 300 MHz. Los espectros de ^1H RMN fueron interpretados utilizando el software de procesamiento ACD/SpecManager versión 10.02. Alternativamente, fueron registrados en un espectrómetro Bruker UltraShield Advance 400MHz / 54mm y procesados con el software XWIN-RMN versión 2.6. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón a partir de un estándar interno de tetrametilsilano.

Ejemplo 1

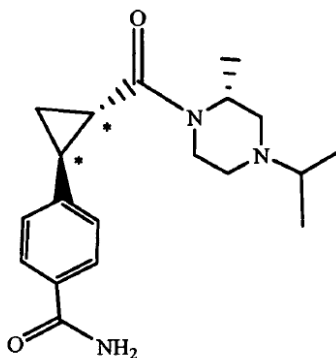
- 10 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



- 15 El intermediario 20 (655 mg, 2.28 mmol) fue disuelto en DCE (20 ml). Se agregó TEA (1.589 ml, 11.40 mmol), seguido por propan-2-ona (0.338 ml, 4.56 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (725 mg, 3.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC MS preparativa utilizando el método de gradiente corto superficial a alto pH (fase móvil: 20-40% B; A: H_2O con NH_4CO_3 10 mM y NH_4OH al 0.375% v/v, B: CH_3CN , 10 minutos de recorrido) en una columna de fase reversa Waters XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm , proveyendo 332 mg del compuesto del título (44.1%) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03 (dd, $J=8.98, 6.64$ Hz, 6 H) 1.25 (d, $J=6.64$ Hz, 2H) 1.37 (br. s., 2H) 1.60 (ddd, $J=9.28, 5.18, 4.30$ Hz, 1 H) 2.16 (br. s., 1H) 2.22-2.36 (m, 2H) 2.43 (br. s., 1H) 2.62-2.72 (m, 1H) 2.75 (d, $J=11.33$ Hz, 1H) 2.86 (dd, $J=10.94, 2.73$ Hz, 1H) 2.90-3.05 (m, 0.5H) 3.34-3.48 (m, 0.5H) 3.92-4.11 (m, 0.5H) 4.21-4.34 (m, 1H) 4.57-4.73 (m, 0.5H) 7.26 (d, $J=8.20$ Hz, 2H) 7.80 (d, $J=8.59$ Hz, 2H); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 330.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 330.21773.
- 20

Ejemplo 2

- 25 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

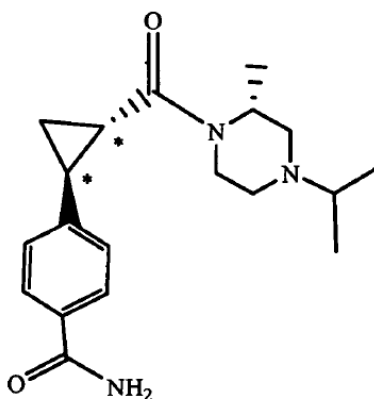


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

El Ejemplo 1 (304.0 mg, 0.92 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía de Fluidos Supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: Quiralpak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μm , 10.0 mL/min, fase móvil: EtOH al 55% con DMEA al 0.1%, CO₂ supercrítico, conjunto regulador a 100 bar, temperatura de columna fijada en 35°C, UV 215 nm, proveyendo 120 mg de isómero 1 (39.4%) y 104 mg de isómero 2 (34.1%) en forma de sólidos. El producto fue analizado sobre SFC quiral (detección UV) utilizando el método isocrático (fase móvil: 55% de EtOH con 0.1% de DMEA, CO₂ supercrítico) sobre un Quiral Pak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm , dando una pureza enantiomérica del 99%, R_t 1.81 min (isómero 1) y 3.78 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02 (d, J=6.64 Hz, 3H) 1.02 (d, J=6.64 Hz, 3H) 1.25 (br. s., 1H) 1.37 (br. s., 3H) 1.52-1.67 (m, 1 H) 2.07-2.36 (m, 3H) 2.42 (br. s., 1H) 2.67 (d, J=6.64 Hz, 1H) 2.75 (dt, J=11.33, 1.76 Hz, 1H) 2.85 (dddd, J=11.38,3.37,1.95, 1.66 Hz, 1H) 2.97 (t, J=12.89 Hz, 0.5H) 3.37 (t, J=11.33 Hz, 0.5H) 4.03 (d, J=11.33 Hz, 0.5H) 4.30 (d, J=12.89 Hz, 0.5H) 4.37 (br. s., 0.5H) 4.64 (br. s., 0.5H) 7.26 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.21760 [M+H]⁺, encontrado 330.21731; [α]_D+156.8° (c 0.91, MeOH).

Ejemplo 3

15 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

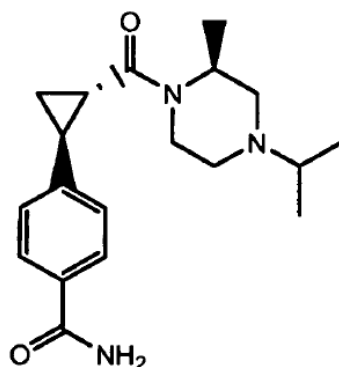


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 2 y tratado como se describe aquí. El producto fue analizado por SFC quiral (detección UV) utilizando el método isocrático (fase móvil: 55% de EtOH con DMEA al 0.1%, CO₂ supercrítico) sobre Quiralpak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm , dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.81 min (isómero 1) y 3.78 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (d, J=6.64 Hz, 6H) 1.25 (d, J=7.03 Hz, 3H) 1.37 (br. s., 1H) 1.50-1.73 (m, 1H) 2.17 (t, J=10.94 Hz, 1H) 2.23-2.49 (m, 3H) 2.59-2.72 (m, 1H) 2.76 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 2.84 (t, J=9.77 Hz, 1H) 2.91-3.10 (m, 0.5H) 3.42 (t, J=11.52 Hz, 0.5H) 3.97 (d, J=14.84 Hz, 0.5H) 4.27 (d, J=12.11 Hz, 0.5H) 4.43 (br. s., 0.5H) 4.66 (br. s., 0.5H) 7.26 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.21760 [M+H]⁺, encontrado 330.21745; [α]_D-234° (c 1.22, MeOH).

Ejemplo 4

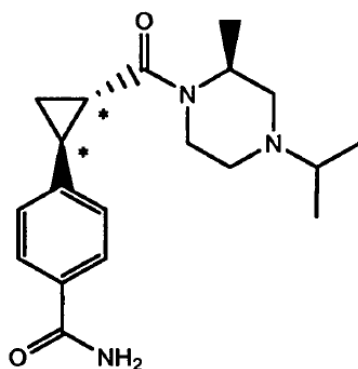
4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



5 El intermediario 21 (584 mg, 2.03 mmol) fue disuelto en DCE (20 ml). Se agregó TEA (1.416 ml, 10.16 mmol) seguido por propan-2-ona (0.301 ml, 4.06 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (646 mg, 3.05 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y lavada con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC MS preparativa utilizando el método de gradiente superficial corto a alto pH (fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con NH₄CO₃ 10 mM y NH₄OH 0.375% v/v, B: CH₃CN, 10 minutos de recorrido) sobre columna de fase reversa Waters XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm, proveyendo 299 mg del compuesto del título (44.6%) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03 (dd, *J*=8.98, 6.64 Hz, 6H) 1.25 (d, *J*=7.03 Hz, 2H) 1.37 (br. s., 2H) 1.51-1.67 (m, 1H) 2.10-2.49 (m, 4H) 2.62-2.72 (m, 1H) 2.75 (d, *J*=11.33 Hz, 1H) 2.80-2.90 (m, 1H) 2.91- 3.04 (m, 0.5H) 3.33-3.50 (m, 0.5H) 3.91-4.10 (m, 0.5H) 4.19-4.50 (m, 1H) 4.58-4.72 (m, 0.5H) 7.26 (d, *J*= 8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, *J*=8.59 Hz, 2H); HRMS *m/z* calculado para C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.21760 [M+H]⁺, encontrado 330.21763.

Ejemplo 5

4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.



15

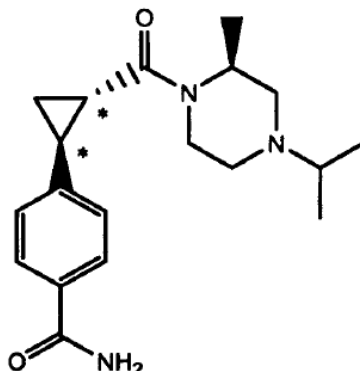
Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

20 **El Ejemplo 4** (265.15 mg, 0.80 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado sobre un instrumento de Cromatografía de Fluido Supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: QuiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 μm, 10.0 mL/min, fase móvil: 45% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 113 mg de isómero 1 (42.5 %) y 114 mg de isómero 2 (42.8 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (detección UV) utilizando el método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre Chiral Pak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, *R_t* 1.85 min (isómero 1) y 2.43 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.64 Hz, 3H) 1.04 (d, *J*=6.64 Hz, 3H) 1.25 (d, *J*=6.64 Hz, 3H) 1.37 (br. s., 1H) 1.52-1.69 (m, 1H) 2.17 (*J*=11.33 Hz, 1H) 2.28 (br. s., 2H) 2.40 (d, *J*= 8.98 Hz, 1H) 2.67 (septuplete, *J*=6.25 Hz, 1H) 2.76 (d, *J*=11.72 Hz, 1H) 2.84 (t, *J*=10.55 Hz, 1H) 2.92-3.04 (m, 0.5H) 3.38-3.48 (m, 0.5H) 3.97 (d, *J*=12.11 Hz, 0.5H) 4.27 (d, *J*=13.67 Hz, 0.5H) 4.43 (br. s., 0.5H) 4.66 (br. s., 0.5H) 7.26 (d, *J*=8.59 Hz, 2H) 7.78-7.83 (m, 2H); HRMS *m/z* calculado para C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.21760 [M+H]⁺, encontrado 330.21708; [α]_D+256.3° (c 1.85, MeOH).

25

Ejemplo 6

4-(trans-2-((S)4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

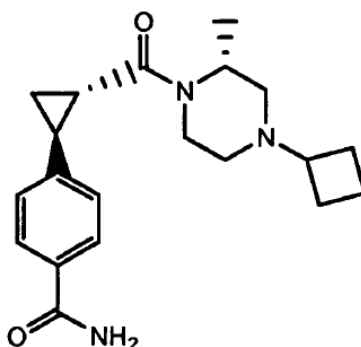


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 5 y tratado como se describe aquí. El producto fue analizado por SFC quiral (detección UV) utilizando el método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.85 min (isómero 1) y 2.43 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃PD) δ ppm 1.02 (d, J=6.64 Hz, 3H) 1.05 (d, J=6.64 Hz, 3H) 1.16-1.28 (m, 1H) 1.29-1.47 (m, 3H) 1.53-1.66 (m, 1H) 2.07-2.37 (m, 3H) 2.42 (br. s., 1H) 2.67 (septuplete, J=6.64 Hz, 1 H) 2.75 (dt, J=11.43, 1.90 Hz, 1H) 2.80-2.91 (m, 1H) 2.91-3.08 (m, 0.5H) 3.32-3.45 (m, 0.5 H) 4.03 (d, J=13.67 Hz, 0.5H) 4.30 (d, J=12.50 Hz, 0.5H) 4.37 (br. s., 0.5H) 4.64 (br. s., 0.5 H) 7.26 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.21760 [M+H]⁺, encontrado 330.21694; [α]_D-153.6° (c 0.92, MeOH).
- 10

Ejemplo 7

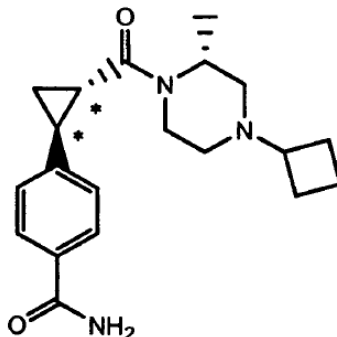
- 15 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



- El intermediario 20 fue disuelto en DCE (13.0 mL). Se agregó TEA (0.958 ml, 6.87 mmol), seguido por ciclobutanona (193 mg, 2.75 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (437 mg, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC MS preparativa utilizando el método del gradiente superficial corto a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm, Columna Waters de fase reversa, suministrando 159 mg del compuesto del título (33.9 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (d, J=7.03 Hz, 2H) 1.39 (br. s., 2H) 1.59 (ddd, J=9.18, 5.27, 4.30 Hz, 1H) 1.65-1.78 (m, 3H) 1.78-1.98 (m, 3H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.20-2.34 (m, 1H) 2.42 (br. s., 1H) 2.62-2.77 (m, 2H) 2.78-2.90 (m, 1H) 2.90-3.05 (m, 1H) 3.94-4.10 (m, 1H) 4.23-4.35 (m, 1H) 7.25 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2 H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21804.
- 20
- 25

Ejemplo 8

4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

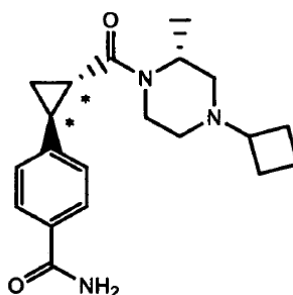


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 **El Ejemplo 7** (138 mg, 0.40 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía de Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 55% iPrOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 57.8 mg de isómero 1 (41.9 %) y 56.5 mg de isómero 2 (41.0 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.92 min (isómero 1) y 3.46 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (br. s., 1H) 1.38 (br. s., 3H) 1.59 (ddd, J=9.57, 4.69, 4.49 Hz, 1H) 1.65-1.77 (m, 3 H) 1.77-1.98 (m, 3H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.22-2.31 (m, 1H) 2.43 (br. s., 1H) 2.63-2.74 (m, 2 H) 2.84 (d, J=11.33 Hz, 1H) 2.96 (t, J=12.89 Hz, 0.5H), 3.36 (t, J=12.30 Hz, 0.5H) 4.04 (d, J=12.11 Hz, 0.5H) 4.31 (d, J=12.11 Hz, 0.5H) 4.38 (br. s., 0.5H) 4.65 (br. s., 0.5H) 7.25 (d, J= 8.20 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21771; [α]_D+156.3° (c 2.20, MeOH).

Ejemplo 9

4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

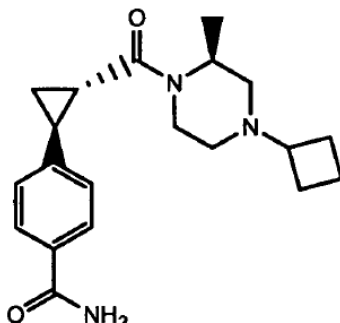


- 20 Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 8 y tratado como se describe allí. El producto fue analizado sobre SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.92 min (isómero 1) y 3.46 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (d, J=7.03 Hz, 3H) 1.33-1.42 (m, 1H) 1.53-1.65 (m, 1H) 1.67-1.77 (m, 3 H) 1.78-1.87 (m, 1H) 1.87-1.95 (m, 1H) 1.98-2.07 (m, 3H) 2.27 (br. s., 1H) 2.42 (br. s., 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.83 (t, J=9.96 Hz, 1H) 2.96 (t, J=12.50 Hz, 0.5H) 3.41 (t, J=11.33 Hz, 0.5 H) 3.98 (d, J=12.11 Hz, 0.5H) 4.28 (d, J=12.11 Hz, 0.5H) 4.44 (br. s., 0.5H) 4.67 (br. s., 0.5H) 7.25 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21749; [α]_D-223.7° (c 2.20, MeOH).

Ejemplo 10

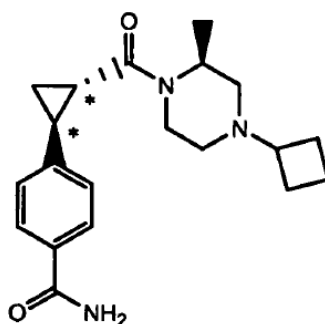
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



5 El intermediario 21 (478 mg, 1.66 mmol) fue disuelto en DCE (15.0 ml). Se agregó TEA (1.159 ml, 8.32 mmol) seguido por ciclobutanona (233 mg, 3.33 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (529 mg, 2.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y fue lavada con NaHCO₃ saturada. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC MS preparativa utilizando método de gradiente superficial corto a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm, Columna Waters de fase reversa, suministrando 192 mg del compuesto del título (33.8 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 1.39 (br. s., 2H) 1.59 (ddd, J=9.18, 5.27, 4.30 Hz, 1H) 1.68-1.98 (m, 6H) 1.98-2.11 (m, 2H) 2.19-2.35 (m, 1H) 2.42 (br. s., 1H) 2.62-2.77 (m, 2H) 2.77-2.90 (m, 1H) 2.90-3.06 (m, 1H) 3.92-4.12 (m, 1H) 4.22-4.36 (m, 1H) 7.25 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.80 (d, J= 7.81 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21783.

Ejemplo 11

4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

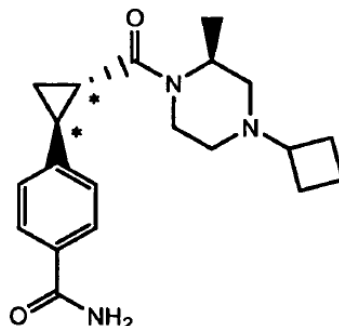


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

20 **El Ejemplo 10** (173 mg, 0.51 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía de Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 40% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 73.0 mg de isómero 1 (42.2 %) y 72.7 mg de isómero 2 (42.0 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre Chiral Pak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.97 min (isómero 1) y 2.62 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (d, J=7.03 Hz, 3H) 1.33-1.42 (m, 1H) 1.53-1.65 (m, 1H) 1.65-1.77 (m, 3H) 1.78-1.97 (m, 3H) 1.97-2.09 (m, 2H) 2.27 (br. s., 1 H) 2.42 (br. s., 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.77-2.89 (m, 1H) 2.96 (t, J=12.11 Hz, 0.5H) 3.36-3.48 (m, 0.5H) 3.99 (d, J=11.72 Hz, 0.5H) 4.28 (d, J=12.89 Hz, 0.5H) 4.44 (br. s., 0.5H) 4.67 (br. s., 0.5H) 7.25 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21754; [α]_D +225.1° (c 2.26, MeOH).

Ejemplo 12

4-((trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

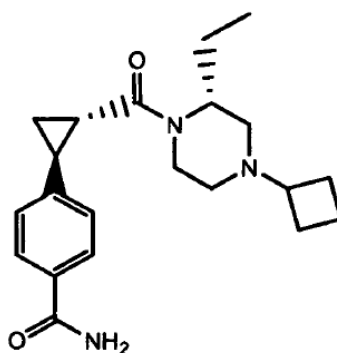


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 11 y tratado como se describe aquí. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.97 min (isómero 1) y 2.62 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26 (br. s., 1H) 1.31-1.45 (m, 3H) 1.59 (ddd, J=9.18, 4.88, 4.69 Hz, 1H) 1.65-1.77 (m, 3H) 1.77-1.87 (m, 1H) 1.87-1.97 (m, 2H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.21-2.30 (m, 1H) 2.36-2.49 (m, 1H) 2.63-2.75 (m, 2H) 2.84 (d, J=11.33 Hz, 1H) 2.89-3.03 (m, 0.5H) 3.36-3.42 (m, 0.5H) 3.97-4.09 (m, 0.5H) 4.25-4.35 (m, 0.5H) 4.35-4.43 (m, 0.5H) 4.58-4.71 (m, 0.5H) 7.25 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21773; [α]_D²⁰-158.2° (c 2.90, MeOH).

Ejemplo 13

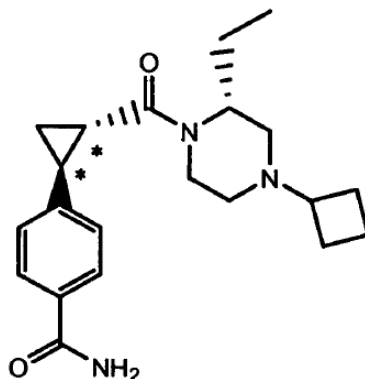
- 15 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



- El intermediario 22 (335 mg, 1.11 mmol) fue disuelto en DCE (10 ml). Se agregó TEA (0.774 ml, 5.55 mmol), seguido por ciclobutanona (156 mg, 2.22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (353 mg, 1.67 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante una noche y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue redisoluto en DCM, lavado con NaHCO₃ saturado, secado sobre MgSO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ, Columna Waters de fase reversa, suministrando 309 mg del compuesto del título (78 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69 (t, J=7.62 Hz, 1H) 0.90 (ddd, J=19.34, 7.62, 7.42 Hz, 2H) 1.32-1.44 (m, 1H) 1.54-1.63 (m, 1H) 1.63-2.12 (m, 10H) 2.22-2.52 (m, 2H) 2.61-2.75 (m, 1H) 2.75-2.95 (m, 3H) 4.02 (br. s., 0.5H) 4.15 (br. s., 0.5H) 4.36 (br. s., 0.5H) 4.48 (br. s., 0.5H) 7.20-7.28 (m, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.23325 [M+H]⁺, encontrado 356.23326.

Ejemplo 14

4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

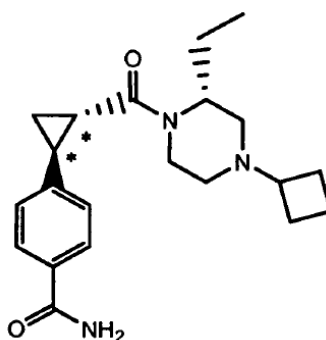


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 **El Ejemplo 13** (150 mg, 0.42 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram usando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 55% iPrOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35 °C, UV 215 nm, suministrando 69.4 mg de isómero 1 (93 %) y 69.4 mg de isómero 2 (93.0 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% iPrOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.80 min (isómero 1) y 2.66 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90 (dt, J=19.24, 7.57 Hz, 3H) 1.32-1.44 (m, 1H) 1.53-1.61 (m, 1H) 1.65-1.86 (m, 6H) 1.86-1.98 (m, 2H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.21-2.33 (m, 1H) 2.39-2.53 (m, 1H) 2.62-2.74 (m, 1H) 2.78-2.94 (m, 3H) 4.01-4.17 (m, 1H) 4.31-4.51 (m, 1H) 7.25 (d, J=7.03 Hz, 2H) 7.80 (d, J= 8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.2333 [M+H]⁺; [α]_D+181° (c 0.48, MeOH).
- 10
- 15

Ejemplo 15

4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

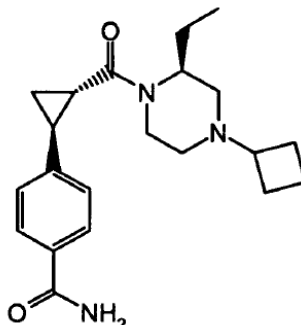


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 20 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 14 y fue tratado como se describe aquí. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% iPrOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.80 min (isómero 1) y 2.66 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69 (br. s., 2H) 0.88 (br. s., 1H) 1.37 (br. s., 1H) 1.54-2.12 (m, 11H) 2.18-2.48 (m, 2H) 2.67 (br. s., 1H) 2.74-2.94 (m, 3H) 3.92-4.22 (m, 1H) 4.28-4.54 (m, 1H) 7.24 (br. s., 2H) 7.79 (br. s., 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.2333 [M+H]⁺, encontrado 356.2325; [α]_D-209° (c 0.54, MeOH).
- 25

Ejemplo 16

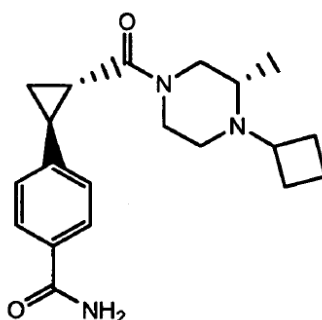
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



5 El intermediario 23 (322 mg, 1.07 mmol) fue disuelto en DCE (10 ml). Se agregó TEA (0.746 ml, 5.35 mmol) seguido por ciclobutanona (150 mg, 2.14 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue redisolto en DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC UV preparativo usando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 40-60% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 10
10 50x250 mm, 10 μ, Columna Waters de fase reversa, suministrando 294 mg del compuesto del título (77 %) en forma de un sólido blanco (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69 (t, J=7.62 Hz, 1H) 0.90 (dt, J=19.24, 7.57 Hz, 2H) 1.33-1.44 (m, 1H) 1.50-2.12 (m, 11H) 2.22-2.52 (m, 2H) 2.61-2.75 (m, 1H) 2.75-2.94 (m, 3H) 3.94-4.09 (m, 0.5H) 4.15 (br. s., 0.5H) 4.35 (d, J=13.28 Hz, 0.5H) 4.42-4.53 (m, 0.5H) 7.21-7.28 (m, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.23325 [M+H]⁺, encontrado 356.23294.

15 Ejemplo 17

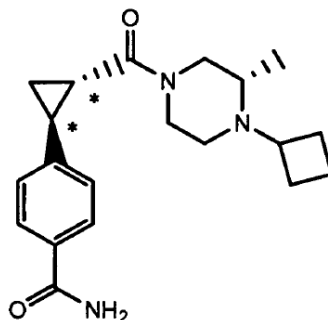
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



20 El intermediario 14 (300 mg, 1.46 mmol) fue disuelto en DMF (15 ml). Se agregó DIPEA (1.277 ml, 7.31 mmol), seguido por HOBT (296 mg, 2.19 mmol), EDC (420 mg, 2.19 mmol) y el intermediario 8 (399 mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC MS preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 5-95% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de recorrido) sobre XBridge Prep C 18 OBD, 30x 150 mm, 5 μ, columna Waters en fase reversa. Las fracciones fueron combinadas y liofilizadas para proveer 338 mg del compuesto del título (67.6 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.93 (d, J= 6.25 Hz, 1H) 0.98-1.05 (m, 2H) 1.33-1.43 (m, 1H) 1.52-1.76 (m, 3H) 1.85-2.14 (m, 4H) 2.17-2.36 (m, 2H) 2.37-2.50 (m, 1H) 2.50-2.79 (m, 2H) 3.02-3.15 (m, 1H) 3.25 (ddd, J=13.48, 7.03, 6.84 Hz, 1H) 3.52-3.77 (m, 3H) 7.26 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=7.81 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21790.

30 Ejemplo 18

4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

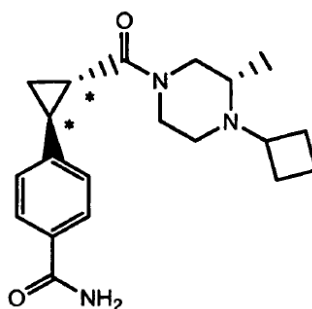


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

5 **El Ejemplo 17** (310.4 mg, 0.91 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram usando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 40% EtOH con 0.1 % DMEA, CO_2 supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 83.2 mg de isómero 1 (26.8 %) y 132.1 mg de isómero 2 (42.6 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO_2 supercrítico) sobre Chiral Pak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.92 min (isómero 1) y 2.85 min (isómero 2). Isómero 1: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93-1.07 (m, 3H) 1.29-1.44 (m, 1H) 1.51-1.64 (m, 1H) 1.64-1.75 (m, 2H) 1.90 (quin, $J=9.77$ Hz, 1H) 1.95-2.14 (m, 3H) 2.14-2.37 (m, 2H) 2.40-2.81 (m, 3H) 3.00-3.16 (m, 1H) 3.23 (dd, $J=13.09, 7.23$ Hz, 0.5H) 3.45 (dd, $J=113.28, 6.64$ Hz, 0.5H) 3.53-3.63 (m, 1H) 3.63-3.90 (m, 2H) 7.25 (d, $J=8.20$ Hz, 2H) 7.80 (d, $J=8.20$ Hz, 2H); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 342.21771; $[\alpha]_D^{25} +181.6^\circ$ (c 3.03, MeOH).

Ejemplo 19

4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

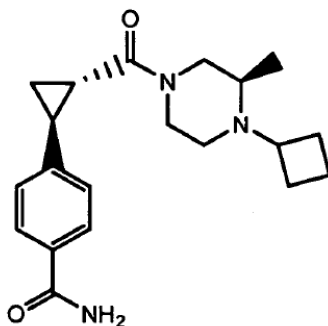


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

20 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 18 y tratado como se describe aquí. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO_2 supercrítico) sobre ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.92 min (isómero 1) y 2.85 min (isómero 2). Isómero 2: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89-1.05 (m, 3H) 1.31-1.44 (m, 1H) 1.55-1.65 (m, 1H) 1.65-1.74 (m, 2H) 1.83-1.96 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 2H) 2.04-2.14 (m, 1H) 2.15-2.35 (m, 2H) 2.36-2.48 (m, 1H) 2.51-2.77 (m, 2H) 3.01-3.14 (m, 1H) 3.25 (dd, $J=13.09, 7.23$ Hz, 0.5H) 3.47 (dd, $J=13.48, 6.05$ Hz, 0.5H) 3.55 (ddd, $J=12.99, 7.91, 3.32$ Hz, 0.5H) 3.59-3.67 (m, 0.5H) 3.68-3.80 (m, 2H) 7.25 (dd, $J=8.20, 1.95$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=8.20$ Hz, 2H); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 342.21787; $[\alpha]_D^{25} -190.0^\circ$ (c 2.69, MeOH).

Ejemplo 20

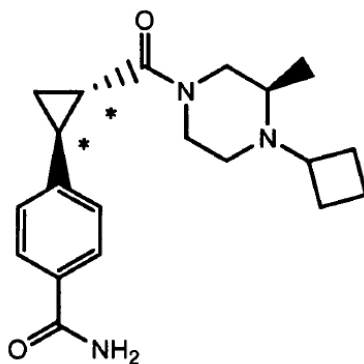
30 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



5 El intermediario 14 (300 mg, 1.46 mmol) fue disuelto en DMF (15 ml). Se agregó DIPEA (1.277 ml, 7.31 mmol), seguido por HOBT (296 mg, 2.19 mmol), EDC (420 mg, 2.19 mmol) y el intermediario 5 (399 mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, redissuelta en DCM, lavada con NaHCO₃ saturado, secado sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC MS preparativo utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 5-95% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μ, Columna Waters de fase reversa. Las fracciones fueron combinadas y liofilizadas para suministrar 360mg (72.0 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.93 (d, J=6.64 Hz, 1H) 1.02 (d, J=6.25 Hz, 2H) 1.33-1.43 (m, 1H) 1.52-1.75 (m, 3H) 1.85-2.15 (m, 4H) 2.16 -2.36 (m, 2H) 2.36-2.50 (m, 1H) 2.50-2.78 (m, 2H) 3.01-3.16 (m, 1H) 3.19-3.29 (m, 1H) 3.41 -3.87 (m, 3H) 7.26 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=7.81 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21779.

Ejemplo 21

15 4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.

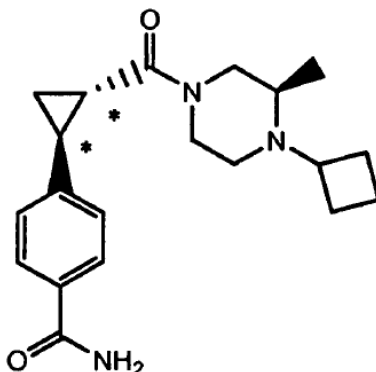


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida

20 El Ejemplo 20 (317.7 mg, 0,3 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram usando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 40% EtOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 133.3mg de isómero 1 (41.9 %) y 128.9 mg de isómero 2 (40.6 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre Chiral Pak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.97 min (isómero 1) y 2.53 min (isómero 2). Isómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.87-1.07 (m, 3H) 1.31-1.42 (m, 1H) 1.54-1.75 (m, 3H) 1.83-2.04 (m, 3H) 2.04-2.14 (m, 1H) 2.15-2.35 (m, 2H) 2.35-2.48 (m, 1H) 2.49-2.78 (m, 2H) 3.01-3.13 (m, 1H) 3.25 (dd, J=13.09, 7.23 Hz, 0.5H) 3.46 (dd, J=13.28, 5.86 Hz, 0.5H) 3.50-3.82 (m, 3H) 7.25 (d, J=6.64 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.20 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21820; [α]_D+183.0° (c 3.99, MeOH).

Ejemplo 22

4-((trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

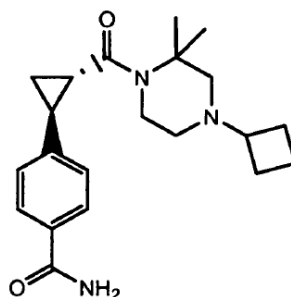


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 21 y tratado como se describió allí. El producto fue analizado sobre SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 µm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1.97 min (isómero 1) y 2.53 min (isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.95-1.06 (m, 3H) 1.33-1.44 (m, 1H) 1.51-1.63 (m, 1H) 1.63-1.76 (m, 2H) 1.91 (quin, J=10.60 Hz, 1 H) 1.96-2.15 (m, 3H) 2.16-2.36 (m, 2H) 2.40-2.50 (m, 1H) 2.50-2.77 (m, 1H) 3.01-3.14 (m, 1H) 3.23 (dd, J=13.09, 7.23 Hz, 1H) 3.39-3.49 (m, 1H) 3.52-3.63 (m, 1H) 3.63-3.76 (m, 1H) 3.82 (ddd, J=12.79, 5.76, 2.93 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.59 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21757; [α]_D²⁰-190.5° (c 3.25, MeOH).

Ejemplo 23

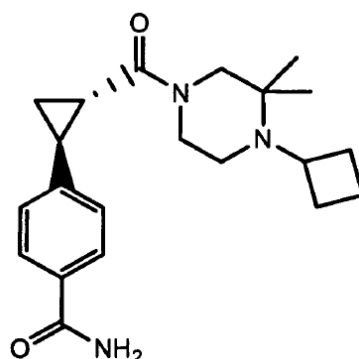
- 15 4-(trans-2-(4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica.



- 20 El intermediario 24 (295 mg, 0.98 mmol) fue disuelto en DCE (10 ml). Se agregó TEA (1.366 ml, 9.80 mmol), seguido por ciclobutanona (137 mg, 1.96 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (312 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC MS preparativa utilizando método de gradiente superficial corto a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 µm, Columna Waters de fase reversa, suministrando 101 mg del compuesto del título (29.0 %) en forma de un sólido (mezcla enantiomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (ddd, J=8.40, 6.05, 4.30 Hz, 1H) 1.38-1.47 (m, 6H) 1.49-1.57 (m, 1H) 1.66-1.79 (m, 2H) 1.90 (quin, J=9.57 Hz, 2H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.10-2.27 (m, 3H) 2.29-2.51 (m, 3H) 2.76 (br. s., 1H) 3.54-3.71 (m, 2H) 7.24 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8.59 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.23325 [M+H]⁺, encontrado 356.23291.

Ejemplo 24

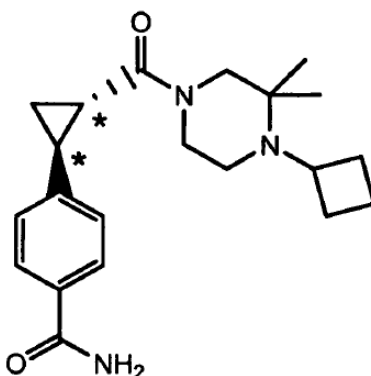
4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica.



5 El intermediario 14 (282 mg, 1,38 mmol) fue disuelto en DMF (15 ml). Se agregó DIPEA (1.201 ml, 6.88 mmol) seguida por HOBT (279 mg, 2.06 mmol), EDC (395 mg, 2.06 mmol) y el Intermediario 2 (278 mg, 1.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue redissuelto en DCM, lavado con NaHCO₃ saturado, secado sobre MgSO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar 632 mg de producto crudo en forma de un aceite color naranja. El material crudo fue purificado por HPLC UV preparativa usando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 10
10 50x250 mm, 10 μ, Columna Waters de fase reversa, suministrando 151 mg del compuesto del título (30.9 %) en forma de un sólido (mezcla enantiomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (s, 2H) 1.08 (s, 4H) 1.34-1.43 (m, 1H) 1.55-1.70 (m, 4H) 1.96-2.12 (m, 5H) 2.25-2.37 (m, 1H) 2.40-2.48 (m, 1H) 2.61 (br. s., 2H) 3.45 (br. s., 2H) 3.75 (br. s., 1H) 7.26 (dd, J= 8.20, 5.08 Hz, 2H) 7.80 (dd, J=8.40, 2.93 Hz, 2H); HRMS m/z calculado para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356.23325 [M+H]⁺, encontrado 356.23286.

15 Ejemplo 25

4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1.



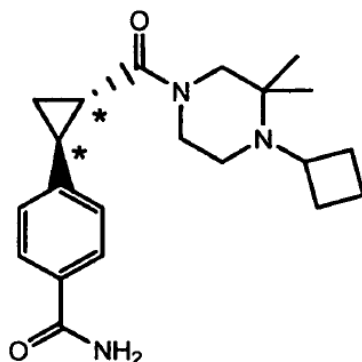
Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

20 **El Ejemplo 24** (124 mg, 0.35 mmol) (mezcla enantiomérica) fue separado sobre un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 55% MeOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 49.1 mg de enantiómero 1 (79 %) y 48.3 mg de enantiómero 2 (78 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% MeOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10
25 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2.11 min (enantiómero 1) y 3.18 min (enantiómero 2). Enantiómero 1: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (s, 2H) 1.05 (s, 4H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.55-1.68 (m, 3H) 1.93-2.11 (m, 4H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.39-2.47 (m, 1H) 2.47-2.66 (m, 2H) 3.32-3.47 (m, 3H)

3.48 -3.58 (m, 0.5H) 3.63-3.81 (m, 1.5H) 7.26 (dd, $J=8.20, 5.08$ Hz, 2H) 7.80 (dd, $J=8.40, 3.32$ Hz, 2H); HRMS m/z calculado para $C_{21}H_{30}N_3O_2$ 356.2333 $[M+H]^+$, encontrado 356.2332; $[\alpha]_D^{+193}$ (c 0.42, MeOH).

Ejemplo 26

4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2.



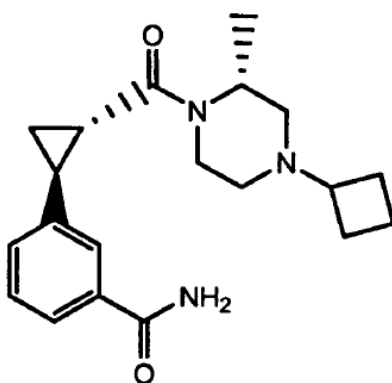
5

Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 25 y tratado como se describe allí. El producto fue analizado sobre SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% MeOH con 0.1 % DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2.11 min (enantiómero 1) y 3.18 min (enantiómero 2). Enantiómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (s, 2H) 1.05 (s, 4H) 1.38 (dddd, $J=8.40, 6.15, 5.96, 4.49$ Hz, 1H) 1.55-1.68 (m, 3H) 1.93-2.11 (m, 4H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.40-2.47 (m, 1H) 2.47-2.65 (m, 2H) 3.32-3.47 (m, 3H) 3.47-3.58 (m, 1H) 3.63-3.80 (m, 1H) 7.26 (dd, $J=8.40, 5.27$ Hz, 2H) 7.80 (dd, $J=8.59, 3.52$ Hz, 2H); HRMS m/z calculado para $C_{21}H_{30}N_3O_2$ 356.2333 $[M+H]^+$, encontrado 356.2331; $[\alpha]_D^{-195}$ (c 0.49, MeOH).

15 Ejemplo 27

3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



El intermediario 30 (101 mg, 0.35 mmol) fue disuelto en DCE (3.5 mL). Se agregó TEA (0.098 mL, 0.70 mmol), seguido por ciclobutanona (49.1 mg, 0.70 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC MS utilizando método de gradiente superficial corto a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μ m, Columna Waters de fase reversa, suministrando 73.7 mg del compuesto del título (61.7 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (br. s., 4H) 1.58 (dt, $J=9.08, 4.64$ Hz, 1H) 1.64-2.11 (m, 8H) 2.27 (dt, $J=8.69, 4.44$ Hz, 1H) 2.44 (br. s., 1H) 2.62-2.78 (m, 2H) 2.85 (d, $J=9.3, 7$ Hz, 1H) 2.97 (br. s., 1H) 4.04 (br. s., 0.5H) 4.29 (br. s., 0.5H) 4.49 (br. s., 0.5H)

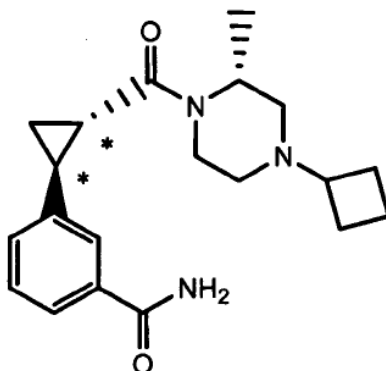
20

25

4.67 (br. s., 0.5H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (t, $J=4.30$ Hz, 1H); HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 342.21760 $[M+H]^+$, encontrado 342.21788.

Ejemplo 28

3-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.



5

Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

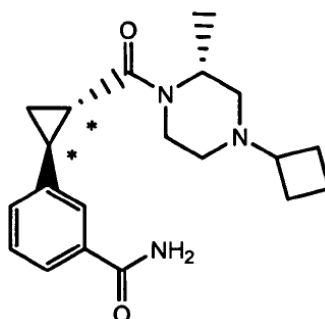
El Ejemplo 27 (50.9 mg, 0.15 mmol) (mezcla diastereomérica) fue separado en un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram usando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 40% MeOH con 0.1 % DMEA, CO_2 supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35 °C, UV 215 nm, suministrando 23.9 mg de isómero 1 (47.0 %) y 23.2 mg de isómero 2 (45.7 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 40% iPrOH con 0.1 % DMEA, CO_2 supercrítico) sobre ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2.78 min (isómero 1) y 4.02 min (isómero 2). Isómero 1: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (br. s., 1H) 1.39 (br. s., 3H) 1.53-1.64 (m, 1H) 1.64-2.14 (m, 8H) 2.27 (dd, $J=8.20, 4.69$ Hz, 1H) 2.36-2.52 (m, 1H) 2.62-2.79 (m, 2H) 2.85 (d, $J=10.55$ Hz, 1H) 2.90-3.06 (m, 0.5H) 3.34-3.48 (m, 0.5H) 4.06 (d, $J=14.06$ Hz, 0.5H) 4.32 (d, $J=14.84$ Hz, 0.5H) 4.41-4.48 (m, 0.5H) 4.57-4.75 (m, 0.5H) 7.38 (d, $J=4.30$ Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (t, $J=3.52$ Hz, 1H); HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 342.21760 $[M+H]^+$, encontrado 342.21776; $[\alpha]_D^{25} +127.2^\circ$ (c 0.79, MeOH).

10

15

Ejemplo 29

20 3-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.



Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

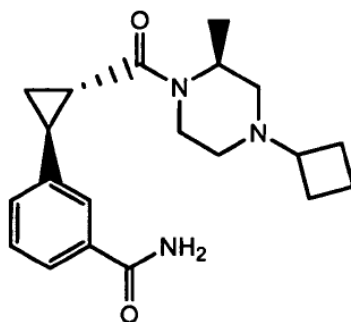
El isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 28 y tratado como se describe aquí. El producto fue analizado sobre SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 40% iPrOH con 0.1 % DMEA, CO_2 supercrítico) sobre ChiralPak AD, 4.6 x 250 mm, 20 μ m de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2.78 min (isómero 1) y 4.02 min (isómero 2). Isómero 2: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (d, $J=3.12$ Hz, 3H) 1.38 (br. s., 1H) 1.49-1.65 (m, 1H) 1.65-2.16 (m, 8H) 2.27 (br. s., 1H) 2.43

25

(br. s., 1H) 2.62-2.78 (m, 2H) 2.84 (br. s., 1H) 2.91-3.03 (m, 0.5H) 3.37-3.49 (m, 0.5H) 4.02 (d, $J=13.28$ Hz, 0.5H) 4.29 (d, $J=12.50$ Hz, 0.5H) 4.47 (br. s., 0.5H) 4.68 (br. s., 0.5H) 7.38 (d, $J=4.30$ Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (ddd, $J=4.98, 3.61, 1.56$ Hz, 1H); HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 342.21760 $[M+H]^+$, encontrado 342.21766; $[\alpha]_D -191.9^\circ$ (c 0.64, MeOH).

5 Ejemplo 30

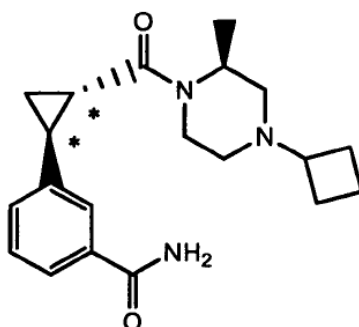
3-((trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



10 El intermediario 31 (98 mg, 0.34 mmol) fue disuelto en DCE (3.5 mL). Se agregó TEA (0.095 mL, 0.68 mmol), seguido por ciclobutanona (47.7 mg, 0.68 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar 78.2 mg de producto crudo en forma de un aceite naranja. El material crudo fue purificado sobre HPLC MS utilizando método de gradiente superficial corto a alto pH (Fase móvil: 20-40% B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0.375% NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 10 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm , Columna Waters de fase reversa, suministrando 63.6 mg del compuesto del título (54.8 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (br. s., 4H) 1.58 (ddd, $J=9.18, 4.88, 4.69$ Hz, 1H) 1.65-2.12 (m, 8H) 2.18-2.34 (m, 1H) 2.45 (br. s., 1H) 2.61-2.78 (m, 2H) 2.85 (d, $J=12.89$ Hz, 1H) 2.97 (t, $J=12.89$ Hz, 1H) 4.04 (br. s., 0.5H) 4.30 (br. s., 0.5H) 4.46 (br. s., 0.5H) 4.67 (br. s., 0.5H) 7.30-7.45 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66-7.76 (m, 1H); HRMS m/z calculado para $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 342.21760 $[M+H]^+$, encontrado 342.21769.

Ejemplo 31

20 3-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1.



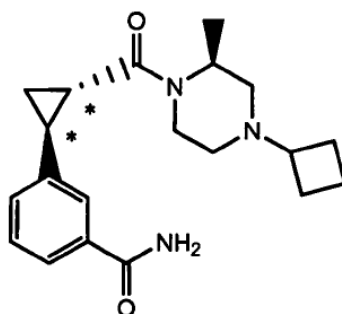
Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

25 El Ejemplo 30 (39.9mg, 0.12 mmol)(mezcla diastereomérica) fue separado con un instrumento de Cromatografía con Fluido Supercrítico Mettler Toledo Minigram usando las siguientes condiciones: ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, 10.0 mL/min, fase móvil: 45% iPrOH con 0.1 % DMEA, CO_2 supercrítico, regulador fijado a 100 Bar, temperatura de columna fijada a 35°C, UV 215 nm, suministrando 17.0 mg de isómero 1 (42.7 %) y 14.1 mg de isómero 2 (35.3 %) en forma de sólidos. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 45% iPrOH con 0.1% DMEA, CO_2 supercrítico) sobre ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 3.55 min (isómero 1) y 5.58 min (isómero

2). Isómero 1: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (d, $J=2.34$ Hz, 3H) 1.38 (br. s., 1H) 1.65 (br. s., 1H) 1.66-2.12 (m, 8H) 2.27 (br. s., 1H) 2.43 (br. s., 1H) 2.63-2.78 (m, 2H) 2.84 (br. s., 1H) 2.91-3.10 (m, 0.5H) 3.37-3.53 (m, 0.5H) 3.95-4.09 (m, 0.5H) 4.19-4.35 (m, 0.5H) 4.47 (br. s., 0.5H) 4.68 (br. s., 0.5H) 7.38 (d, $J=4.30$ Hz, 2H) 7.63 (br. s., 1H) 7.66-7.74 (m, 1H); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 342.21726; $[\alpha]_{\text{D}}+269.1^\circ$ (c 0.21, MeOH).

Ejemplo 32

3-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2.

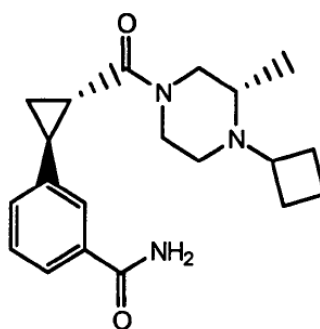


Nota: * designa un isómero individual de estereoquímica absoluta desconocida.

10 Este isómero fue aislado de acuerdo con la separación quiral descrita en el Ejemplo 31 y tratado como se describe allí. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 45% iPrOH con 0.1% DMEA, CO_2 supercrítico) sobre ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de 99%, R_t 3.55 min (isómero 1) y 5.58 min (isómero 2). Isómero 2: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (br. s., 1H) 1.39 (br. s., 3H) 1.50-1.64 (m, 1H) 1.64-2.15 (m, 8H) 2.18-2.35 (m, 1H) 2.44 (br. s., 1H) 2.61-2.77 (m, 2H) 2.85 (d, $J=11.33$ Hz, 1H) 2.90-3.06 (m, 0.5H) 3.35-3.47 (m, 0.5H) 4.06 (d, $J=12.89$ Hz, 0.5H) 4.32 (d, $J=12.50$ Hz, 0.5 H) 4.36-4.51 (m, 0.5H) 4.66 (br. s., 0.5H) 7.38 (d, $J=4.69$ Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.68-7.77 (m, 1H); HRMS m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 342.21762; $[\alpha]_{\text{D}}-114.9^\circ$ (c 0.56, MeOH).

Ejemplo 33

3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.

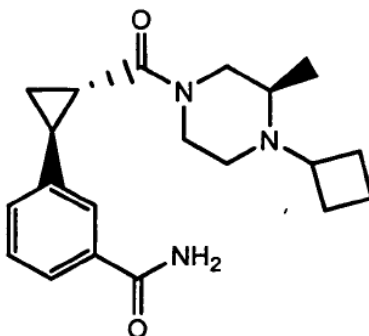


20 Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0.256 mL, 2.92 mmol) a una solución del intermediario 27 (200 mg, 0.97 mmol) en DCM (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución fue agitada durante 3 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. El solvente fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue redisoluto en DCM (1.0 mL). La solución resultante fue agregada gota a gota a una solución del intermediario 8 y DIPEA (0.851 mL, 4.87 mmol) en DCM (3.0 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y el solvente fue evaporado para dar el producto crudo en forma de un sólido gomoso color naranja oscuro. El material crudo fue purificado por HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0.375% NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 25 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μm , Columna Waters de fase reversa, suministrando 69.2 mg del compuesto del título (20.79 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.91-1.07

(m, 3H) 1.33-1.45 (m, 1H) 1.50-1.63 (m, 1H) 1.63-1.76 (m, 2H) 1.85-2.15 (m, 4H) 2.17-2.35 (m, 2H) 2.37-2.51 (m, 1H) 2.52-2.80 (m, 2H) 3.01-3.17 (m, 1H) 3.19-3.53 (m, 1H) 3.53-3.90 (m, 3H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66-7.76 (m, 1H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21697.

Ejemplo 34

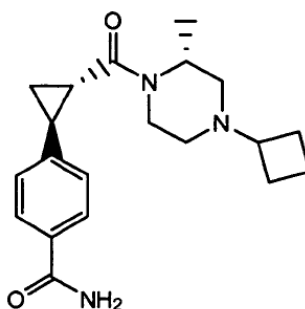
- 5 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



- 10 Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0.256 ml, 2.92 mmol) a una solución del intermediario 27 (200 mg, 0.97 mmol) en DCM (3.0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución fue agitada durante 3 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. El solvente fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue redisolto en DCM (1.0 ml). La solución resultante fue agregada gota a gota a una solución del intermediario 5 (221 mg, 0.97 mmoles) y DIPEA (0.851 ml, 4.87 mmol) en DCM (3.0 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y el solvente fue evaporado para dar el producto crudo en forma de un sólido gomoso amarillo oscuro. El material crudo fue purificado por HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μ, Columna Waters de fase reversa, suministrando 74.5 mg del compuesto del título (22.39 %) en forma de un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90-1.08 (m, 3H) 1.33-1.45 (m, 1H) 1.50-1.63 (m, 1H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.85-2.15 (m, 4H) 2.17-2.35 (m, 2H) 2.38-2.51 (m, 1H) 2.51-2.80 (m, 2H) 3.02-3.16 (m, 1H) 3.20-3.54 (m, 1H) 3.53-3.91 (m, 3H) 7.33-7.42 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66-7.74 (m, 1H); HRMS m/z calculado para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342.21760 [M+H]⁺, encontrado 342.21964.
- 15
- 20

Ejemplo 35 (primer método)

4-((1S,2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida

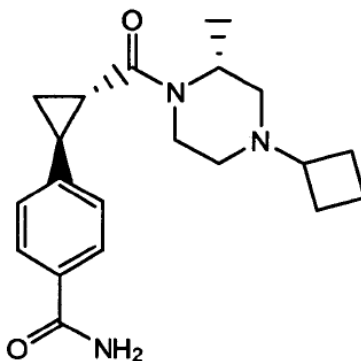


- 25 El intermediario 37 (389 g, 1.90 moles) fue mezclado en 2-MeTHF (6.7 L) a t_{chaqueta}= 25°C. Se agregó 1,1'-Carbonildiimidazol (412 g, 2.09 moles, 82.1 % RMN) en una porción. La pasta de reacción fue calentada a t_{chaqueta}= 55°C. La liberación de gas disminuyó después de aproximadamente 1 hora. La pasta de reacción fue calentada a t_{chaqueta}= 85°C durante 3 horas y luego enfriada a t_{chaqueta}= 50°C. Se agregaron el intermediario 32 (490 g, 2.08 moles, 96.3% RMN) y TEA (290 mL, 2.09 moles) a la pasta de reacción. Se utilizó 2-MeTHF (2 L) para enjuague. La pasta de reacción fue calentada a t_{chaqueta}= 70°C durante 4 horas. Al analizar una muestra en HPLC se advirtió una conversión completa en este punto. La pasta de reacción fue enfriada a t_{chaqueta}= 20°C. Se agregó Na₂CO₃ 1 M en salmuera (2 L) y la temperatura se ajustó a t_{chaqueta}= 40°C. La fase acuosa fue separada y la fase orgánica fue lavada
- 30

con salmuera (2 L). La fase orgánica fue extraída con H₃PO₄ al 5% en H₂O (1.5 L x 4) a *t*_{chaqueta}= 20°C. Las fases acuosas combinadas fueron lavadas con DCM (1 L). Se presentó una separación de fases muy lenta. Las fases acuosas combinadas fueron basificadas a pH > 11 con NaOH 5 M y extraída con DCM (1.2 L x 2). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo vacío hasta sequedad. El aceite residual fue disuelto en acetonitrilo (1.2 L) a *t*_{chaqueta}= 50°C. Se agregó semilla y la solución fue agitada durante 30 minutos a *t*_{chaqueta}= 40°C. La mezcla fue enfriada a *t*_{chaqueta}= 5°C durante 6 horas y el producto fue filtrado. El secado bajo vacío a 40°C dio 372 g del Ejemplo 35 (1.04 moles, 100% RMN) como una primera cosecha. El líquido madre fue recristalizado desde acetonitrilo y pudo aislarse una segunda cosecha del Ejemplo 35 (77 g, 0.21 moles, 98.7% RMN). El Ejemplo 35 fue aislado en un rendimiento total de 66%. El Ejemplo 35 corresponde al Ejemplo 8 (isómero 1). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7.91 (br s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.54 and 4.36 (br s, 1H), 4.17 and 4.01 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.20 and 2.80 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.74 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.88-1.53 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.27 (br s, 3H), 1.12 (br s, 1H); LC-MS (ES): *m/z* 342 (M+1). *R*_t 1.68 minutos con el método analítico (fase móvil: 5-90% B; A: H₂O con ácido fórmico al 0.1%, B: CH₃CN, 8.6 min de recorrido) sobre Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, 2.5 μm de tamaño de partícula.

15 Ejemplo 35 (Segundo método)

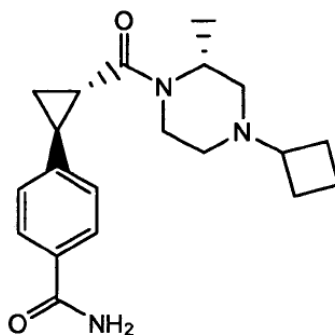
4-((1*S*,2*S*)-2-(((*R*)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida



Se burbujeó N₂ dentro del intermediario 39 (6.09 g, 18.83 mmol) en EtOH (125 ml) y H₂O (30 ml). A esto se agregó Hidruro(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfonito-kP)platino (II) (0.050 g, 0.12 mmol). La reacción fue calentada a reflujo durante 20 horas. La reacción fue calentada durante 24 horas adicionales, concentrada hasta sequedad y sometida a partición entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa fue extraída 3X con EtOAc, las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ y MeOH, 2-10% con una meseta en 4% hasta la elución de una banda oscura visible seguida por una segunda purificación con un gradiente de acetona/heptano 30-100% para producir 3.65 g del Ejemplo 35 (rendimiento de 56.8%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (br. s., 1H) 1.36 (br. s., 3H) 1.52-1.60 (m, 1H) 1.63-1.74 (m, 3H) 1.74-1.84 (m, 1H) 1.84-1.95 (m, 2H) 1.95-2.05 (m, 2 H) 2.24 (br. s., 1H) 2.40 (br. s., 1H) 2.60-2.72 (m, 2H) 2.82 (d, *J*=12.50 Hz, 1H) 2.94 and 3.36 (t, *J*=12.11 Hz, 1H) 4.01 and 4.28 (d, *J*=13.28 Hz, 1H) 4.35 and 4.62 (br. s., 1H) 7.22 (d, *J*=8.20 Hz, 2H) 7.77 (d, *J*=8.59 Hz, 2H). El producto fue analizado por HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente de Zorbax (fase móvil: 5-95% B; A: H₂O con 0.05% TFA, B: CH₃CN, 4.5 min de recorrido) sobre Zorbax SB C18, 4.6 x 30 mm, 1.8 μm de tamaño de partícula. MS *m/z* 342.3 [M+H]⁺ (ESI), *R*_t= 0.584 min. El producto fue analizado sobre SFC quiral (Detección LTV) usando un método isocrático (fase móvil: 55% EtOH con 0.1% DMEA, CO₂ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de > 99 %, *R*_t 1.98 min. El Ejemplo 35 corresponde al Ejemplo 8 (isómero 1). HRMS *m/z* calculado para C₂₀H₂₇N₃O₂ 342.2176 [M+H]⁺, encontrado 342.2176.

Ejemplo 35 (Forma cristalina I)

4-((1*S*,2*S*)-2-(((*R*)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida, Forma Cristalina I



5 En un primer medio para preparar la Forma Cristalina I, se agregaron 20 mg de una forma amorfa de 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonyl]-ciclopropil)-benzamida a un recipiente. Al recipiente, se agregaron 100 μ l de EtOAc para obtener una suspensión. La pasta resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. Se aisló entonces el material sólido y se secó al aire.

En un segundo medio para preparar la Forma Cristalina I, se agregaron 20 mg de una forma amorfa de 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonyl]-ciclopropil)-benzamida a un recipiente. Al recipiente, se agregaron 100 μ l de acetonitrilo para obtener una suspensión. La pasta resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. El material sólido fue entonces se aislado y secado en aire.

10 El material sólido obtenido a través de al menos uno de los procesos citados anteriormente fue analizado por XRPD. Los picos seleccionados se proveen en la Tabla 1. En la Figura 1 se muestra un patrón representativo de XRPD. El patrón de XRPD confirmó que el material sólido era la Forma Cristalina I.

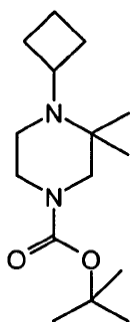
Tabla 2: Picos XRPD seleccionados de la Forma Cristalina I

Pico	2θ	Intensidad Relativa (%)
1	4.6	51.7
2	7.6	43.2
3	11.8	30.8
4	14.1	20.9
5	15.3	48.7
6	15.5	100.0
7	15.9	36.9
8	17.4	76.8
9	18.9	50.7
10	22.2	33.8

15 Intermediarios

Intermediario 1

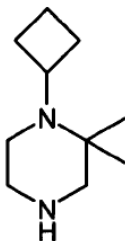
tert-butil 4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato



- 5 Se disolvió Tert-butil 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato (413 mg, 1.65 mmol) en DCE (15 mL). Se agregó TEA (1.148 mL, 8.23 mmol), seguido por ciclobutanona (231 mg, 3.29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (524 mg, 2.47 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas y se agregaron unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante 4 días, enfriada hasta temperatura ambiente, lavada con NaHCO₃ saturado, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un aceite amarillo oscuro. El compuesto crudo del título fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermediario 2

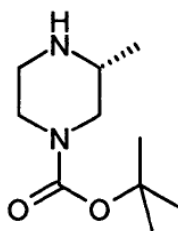
1-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina



- 10 El Intermediario 1 (0.443 g, 1.65 mmol) fue disuelto en DCM (10 ml) y se agregó TFA (5.00 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 1.5 horas, luego fue concentrada bajo presión reducida y secada bajo vacío. El compuesto crudo del título fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 3

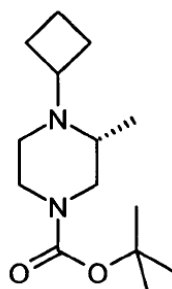
- 15 (R)-tert-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato



- 20 Se disolvió (R)-2-metilpiperazina (5.025 g, 50.2 mmol) en DCM (100 mL). Se agregó una solución de boc anhídrido (5.47 g, 25.1 mmoles) en DCM (50 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua (100 ml) al residuo, el cual fue filtrado de nuevo. El filtrado fue saturado con K₂CO₃ y extraído con Et₂O (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proveer 5.04 g del compuesto del título (50%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 (d, J=6.3 Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.56 (s, 1H) 2.30-2.46 (m, 1H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.74-2.76 (m, 2H) 2.93-2.95 (m, 1H) 3.93 (br s, 2H).

Intermediario 4

(R)-tert-butil 4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carboxilato

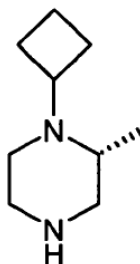


5 El Intermediario 3 (2.63 g, 13.1 mmol) fue disuelto en DCE (60 mL). Se agregaron ciclobutanona (1.38 g, 19.7 mmol) y ácido acético (0.75 mL, 13.1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó NaBH(OAc)₃ (4.18 g, 19.7 mmol) porción a porción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na₂CO₃ saturado (50 mL) y la capa acuosa fue extraída con DCM (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proveer 2.58 g del compuesto del título (77%) en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.61-1.70 (m, 2H) 1.81-1.91 (m, 1H) 1.93-2.00 (m, 2H) 2.03-2.14 (m, 2H) 2.41-2.51 (m, 1H) 2.58-2.65 (m, 1H) 2.94-3.05 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 3.29-3.58 (m, 3H).

10

Intermediario 5

(R)-1-ciclobutil-2-metilpiperazina



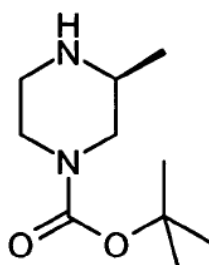
15

El intermediario 4 (2.58 g, 10.2 mmol) fue disuelto en MeOH (30 mL). Se agregó HCl 4 M en dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron evaporados y el residuo se disolvió con una pequeña cantidad de MeOH. La solución fue agregada gota a gota a una gran cantidad de Et₂O con agitación vigorosa. El precipitado fue filtrado y secado bajo presión reducida para proveer 2.01 g del compuesto del título (87%) en forma de la sal de clorhidrato. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.48 (d, J=6.7 Hz, 3H) 1.80-1.97 (m, 2H) 2.31-2.46 (m, 3H) 2.58-2.77 (m, 1H) 3.15-3.28 (m, 1H) 3.38-3.50 (m, 1H) 3.54-3.81 (m, 5H) 4.00 (q, J=8.3, 16.6 Hz, 1H); MS m/z 155.37 [M+H]⁺ (ES+); [α]_D-12.95° (c 2.95, MeOH).

20

Intermediario 6

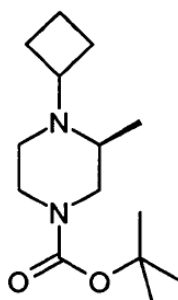
(S)-tert-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato



- 5 Se disolvió (S)-2-metilpiperazina (5.00 g, 49.9 mmol) en DCM (150 mL). Se agregó gota a gota una solución de boc anhídrido (5.47 g, 25.0 mmoles) en DCM (50 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua (100 ml) al residuo y se filtró de nuevo. El filtrado fue saturado con K₂CO₃ y extraído con Et₂O (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proveer 4.92 g del compuesto del título (49%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 (d, *J*=6.3 Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.53 (br. s, 1H) 2.38 (t, *J*=11.8 Hz, 1 H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.74-2.76 (m, 2H) 2.92-2.95 (m, 1H) 3.92 (br. s, 2H).

Intermediario 7

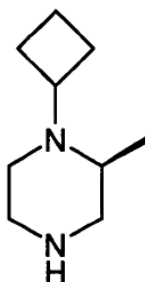
- 10 (S)-tert-butil 4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carboxilato



- 15 El intermediario 6 (3.00 g, 15.0 mmol) fue disuelto en DCE (65 mL). Se agregaron ciclobutanona (1.58 g, 22.5 mmol) y ácido acético (0.86 mL, 15.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó porción a porción NaBH(OAc)₃ (4.76 g, 22.5 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na₂CO₃ saturado (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proveer 3.45 g del compuesto del título (90%) en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) 1.41 (s, 9H) 1.54-1.73 (m, 2H) 1.89-1.96 (m, 1H) 2.00-2.14 (m, 3H) 2.26 (br. s, 1H) 2.65 (br. s, 2H) 2.99-3.10 (m, 1H) 3.20 (br. s, 1H) 3.46 (br. s, 3H).

- 20 Intermediario 8

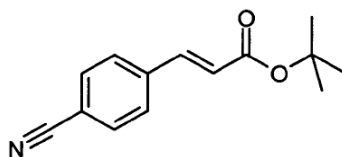
(S)-1-ciclobutil-2-metilpiperazina



- 25 El intermediario 7 (3.45 g, 13.6 mmol) fue disuelto en MeOH (40 mL). Se agregó HCl 4 M en dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo se disolvió con una pequeña cantidad de MeOH. La solución fue agregada gota a gota a una gran cantidad de Et₂O con agitación vigorosa. El precipitado fue filtrado y secado bajo presión reducida para proveer 2.32 g del compuesto del título (75%) en forma de la sal de clorhidrato. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46-1.50 (m, 3H) 1.81-1.97 (m, 2H) 2.35-2.46 (m, 3H) 2.58-2.79 (m, 1H) 3.15-3.28 (m, 1H) 3.39-3.51 (m, 1H) 3.54-3.82 (m, 5H) 4.01 (m, 1H); MS *m/z* 155.42 [M+H]⁺ (ES⁺); [α]_D +23.43° (c 4.0, MeOH).

- 30 Intermediario 9

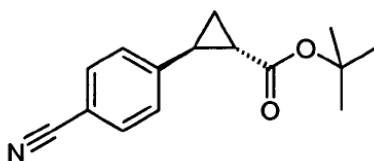
(E)-tert-butil 3-(4-cianofenil)acrilato



5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas secado con llama equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno fue cargado con NaH (3.96 g, 94.7 mmol) y THF anhidro (120 mL). Tert-butil dietilfosfonoacetato (23.2 ml, 94.7 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) fue agregado gota a gota a través del embudo de adición a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Una solución de 4-cianobenzaldehído (11.3 g, 86.1 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) fue agregado a la mezcla de reacción gota a gota a través del embudo de adición a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después del final de la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, luego diluida con MTBE (200 mL) y NH₄Cl saturado (150 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con 25 mL de agua y 25 mL de NH₄Cl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad para dar 20.0 g del compuesto del título en forma de un sólido (100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 (s, 9H) 6.47 (d, *J*=16 Hz, 1H) 7.58 (d, *J*=16 Hz, 1H) 7.61 (d, *J*=8 Hz, 2H) 7.68 (d, *J*=8 Hz, 2H).

Intermediario 10

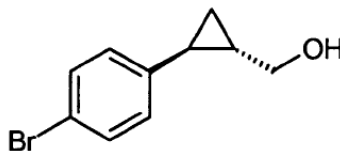
15 trans-tert-butil 2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxilato



20 Se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio (37.9 g, 172.4 mmol) en DMSO (450 mL) bajo nitrógeno. Se agregó tert-butóxido de sodio (16.5 g, 172.4 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó el intermediario 9 (20 g, 86.2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida por adición secuencial de MTBE (500 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, heptano/EtOAc 95:5 to 90:10), dando 11.6 g del compuesto del título (54%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29-1.23 (m, 1H) 1.49 (s, 9H) 1.57-1.69 (m, 1H) 1.83-1.96 (m, 1H) 2.40-2.53 (m, 1H) 7.18 (d, *J*=8 Hz, 2H) 7.57 (d, *J*=8 Hz, 2H).

25 Intermediario 11

trans-2-(4-bromofenil)ciclopropil)metanol

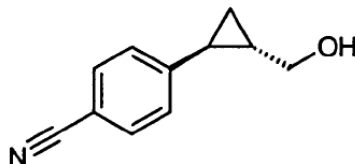


30 Una solución de dietil zinc (1.1 M, 695 mL, 765 mmol) en hexanos fue agregada a un matraz de fondo redondo de 3 bocas secado con llama que contenía 450 mL de DCM bajo nitrógeno. La solución resultante fue enfriada a 0-5°C. Se agregó lentamente TFA (59 ml, 765 mmol) a la solución enfriada de dietil zinc. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante fue agitada durante 20 minutos. Se agregó una solución de CH₂I₂ (62 ml, 765 mmol) en 50 mL de DCM a la mezcla. Después de 20 minutos adicionales de agitación, se agregó una solución de 3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (81.6 g, 382.9 mmol) en 450 mL de DCM. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 2 horas. El exceso de reactivo fue eliminado por la adición lenta de 500 mL de HCl 1 M. La capa acuosa superior fue separada y extraída con 200 mL de DCM. Los

extractos orgánicos combinados fueron lavados con 500 mL de una mezcla de NH_4Cl saturado y NH_4OH (9:1 v/v), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna instantánea (sílica, heptano/ EtOAc 10:1), dando 76.1 g del compuesto del título en forma de un sólido (87.5 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.90-1.00 (m, 2H) 1.36-1.48 (m, 1H) 1.75-1.85 (m, 1H) 3.62 (t, $J=6$ Hz, 2H) 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H) 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

Intermediario 12

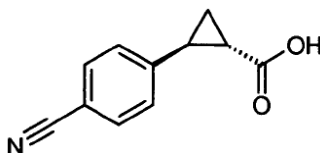
trans-4-(2-(hidroximetil)ciclopropil)benzonitrilo



Un matraz de fondo redondo fue cargado con el intermediario 11 (10.0 g, 44 mmol), dimetilacetamida (125 mL), hexacianoferrato (II) de potasio trihidrato (24.2 g, 22 mmol), acetato de paladio (II) (1.3 g, 2.2 mmol), DABCO (1.3 g, 4.4 mmol), y carbonato de sodio (12.2 g, 44 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 150°C bajo nitrógeno durante 17 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de sílica gel. El lecho fue lavado con EtOAc (200 mL). El filtrado combinado y el lavado fueron diluidos con más EtOAc (200 mL), lavados con salmuera (3 x 100 mL), secados con MgSO_4 , filtrados y concentrados bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (sílica, DCM/MeOH 99:1) para dar 10.5 g del compuesto del título (55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.00-1.15 (m, 2H) 1.47-1.58 (m, 1H) 1.88-1.94 (m, 1H) 3.56-3.76 (m, 2H) 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H) 7.55 (d, $J=8.5$ Hz, 2H).

Intermediario 13 (primer método)

Ácido trans-2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico

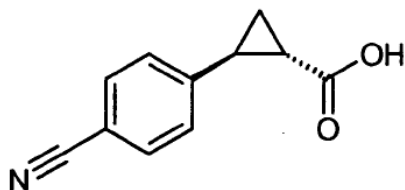


El intermediario 12 (11.2 g, 64.7 mmol) fue disuelto en acetona (100 mL). La solución fue enfriada a -10°C . Se agregó reactivo de Jones (65 mL) a lo largo de un período de 30 minutos. Después de terminar la adición, la reacción fue calentada hasta temperatura ambiente y luego detenida agregando 2-propanol (100 mL). La mezcla resultante fue diluida con EtOAc (200 mL). Se agregó MgSO_4 y la agitación continuó durante otros 30 minutos. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue redisoluto en EtOAc (200 mL), lavado con 2 x 75 mL de agua, secado sobre MgSO_4 , filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por trituración con EtOAc (20 mL) para generar 5.2 g del compuesto del título (43%) en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.90-1.98 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 1H) 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H).

Preparación del reactivo de Jones: El reactivo de Jones fue preparado disolviendo 26.7 g de CrO_3 en 23 mL de H_2SO_4 concentrado y diluyendo la mezcla a 100 mL con agua.

Intermediario 13 (segundo método)

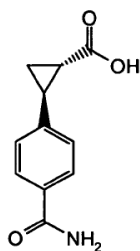
Ácido trans-2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico



5 El intermediario 10 (11.6 g, 47.7 mmol) fue disuelto en MeOH (55 mL). Se agregó una solución de NaOH (5.7 g, 143.1 mmol) en agua (30 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada a un tercio de su volumen y diluida mediante la adición de 50 mL de NaOH 0.5 M. La mezcla resultante fue lavada con 2 x 25 mL de MTBE. La capa acuosa fue separada y acidificada por adición de HCl concentrado hasta pH 1. La fase acuosa acidificada fue extraída con 2 x 50 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, DCM:MeOH 99:1 to 90:10), dando 3.1 g del compuesto del título (36.4%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.87-1.98 (m, 1H) 2.43-2.49 (m, 1H) 7.38 (d, *J*=8 Hz, 2H) 7.74 (d, *J*=8 Hz, 2H) 12.43 (s, 1H).

Intermediario 14

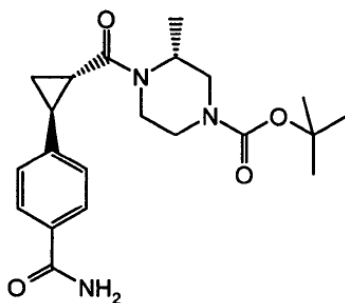
Ácido trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarboxílico



15 El intermediario 13 (3.4 g, 18.16 mmol) fue disuelto en tBuOH (90 mL). Se agregó KOH molido (5.10 g, 90.81 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue redisoluto en agua y lavado con EtOAc. La fase acuosa fue acidificada a pH 4-5 con HCl 1 M. El precipitado fue filtrado y secado bajo vacío para dar 3.06 g del compuesto del título (82%) en forma de un sólido. El producto fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42 (ddd, *J*=8.50, 6.35, 4.69 Hz, 1H) 1.55-1.62 (m, 1H) 1.91 (ddd, *J*=8.50, 5.37, 4.10 Hz, 1H) 2.52 (ddd, *J*=9.18, 6.25, 4.10 Hz, 1H) 7.20-7.26 (m, 2H) 7.76-7.83 (m, 2H); MS *m/z* 206.22 [M+H]⁺ (ES+).

Intermediario 15

(R)-tert-butil 4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

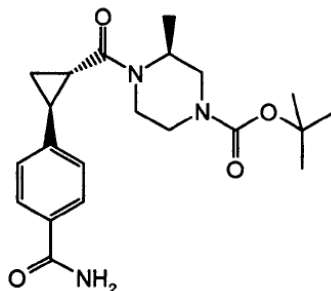


25 El intermediario 14 (450 mg, 2.19 mmol) fue disuelto en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1.149 mL, 6.58 mmol), seguida por HOBT (444 mg, 3.29 mmol), EDC (631 mg, 3.29 mmol) y el intermediario 3 (527 mg, 2.63 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días, se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo

presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido. El producto crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 388.34 $[M+H]^+$ (ESI).

Intermediario 16

(S)-tert-butil 4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



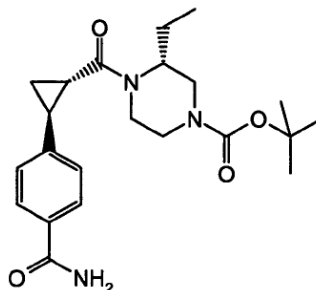
5

El intermediario 14 (450 mg, 2.19 mmol) fue disuelto en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1.149 mL, 6.58 mmol), seguido por HOBt (444 mg, 3.29 mmol), EDC (631 mg, 3.29 mmol) y el intermediario 6 (527 mg, 2.63 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, concentrado bajo presión reducida, redisolta en EtOAc lavado con HCl 1 M y NaHCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una goma. El producto crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 388.31 $[M+H]^+$ (ESI).

10

Intermediario 17

(R)-tert-butil 4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-etilpiperazin-1-carboxilato



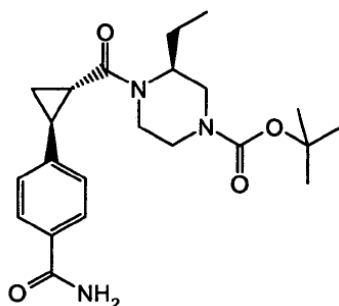
El intermediario 14 (300 mg, 1.46 mmol) fue disuelto en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (0.766 mL, 4.39 mmol), seguida por HOBt (296 mg, 2.19 mmol), EDC (420 mg, 2.19 mmol) y (R)-tert-butil 3-etilpiperazin-1-carboxilato (376 mg, 1.75 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, concentrada bajo presión reducida, redisolta en DCM, lavada con NaHCO_3 saturado, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0.375% NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μm , Columna Waters de fase reversa, dando 470 mg del compuesto del título (80 %) en forma de un sólido cristalino. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.72 (t, $J=7.42$ Hz, 1H) 0.84-1.00 (m, 2H) 1.34-1.44 (m, 1H) 1.46 (s, 9H) 1.50-1.80 (m, 3H) 2.24-2.58 (m, 2H) 2.97 (br. s., 3H) 3.92-4.11 (m, 2.5H) 4.11-4.27 (m, 0.5H) 4.28-4.39 (m, 0.5H) 4.43-4.56 (m, 0.5H) 7.21-7.30 (m, 2H) 7.80 (d, $J=8.59$ Hz, 2H); MS m/z 402.33 $[M+H]^+$ (ESI).

20

25

Intermediario 18

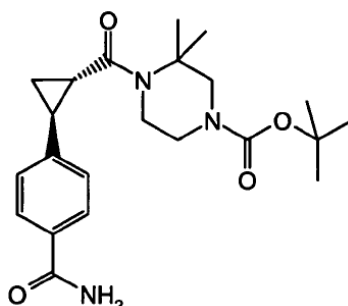
(S)-tert-butil 4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-etilpiperazin-1-carboxilato



5 El intermediario 14 fue disuelto en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (0.766 mL, 4.39 mmol), seguida por HOBT (296 mg, 2.19 mmol), EDC (420 mg, 2.19 mmol) y (S)-tert-butil 3-etilpiperazin-1-carboxilato (376 mg, 1.75 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μm, Columna Waters de fase reversa, dando 455mg del compuesto del título (77 %) en forma de un sólido cristalino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.72 (t, *J*= 7.42 Hz, 1H) 0.82-0.01 (m, 2H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.45 (s, 9 H) 1.50-1.79 (m, 3H) 2.25-2.50 (m, 2H) 2.73-3.20 (m, 3H) 3.91-4.11 (m, 2.5H) 4.19 (br. s., 0.5H) 4.33 (br. s., 0.5H) 4.50 (br. s., 0.5 H) 7.19-7.34 (m, 2H) 7.81 (d, *J*=8.59 Hz, 2H); MS *m/z* 402.32 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 19

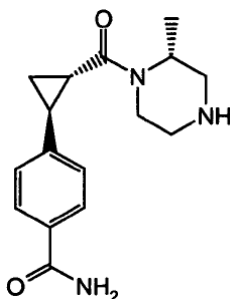
tert-butil 4-(trans-2-(4-carbamoylfenil)ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato



15 El intermediario 14 fue disuelto en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1.021 mL, 5.85 mmol), seguida por HOBT (395 mg, 2.92 mmol), EDC (561 mg, 2.92 mmol) y tert-butil 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato (587 mg, 2.34 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en DCM, se lavó con HCl 1 M y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC UV preparativa utilizando el método de gradiente superficial largo a alto pH (Fase móvil: 30-50% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de recorrido) sobre XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μm, Columna Waters de fase reversa, dando 412 mg del compuesto del título (52.6 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22-1.35 (m, 1H) 1.38-1.55 (m, 9H) 1.71 (br. s., 1H) 1.94 (br. s., 1H) 2.47 (br. s., 1H) 2.88 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.32-3.59 (m, 4H) 3.65-3.85 (m, 2H) 5.77 (br. s., 1H) 6.16 (br. s., 1H) 7.17 (d, *J*= 8.20 Hz, 2H) 7.75 (d, *J*=8.20 Hz, 2H); MS *m/z* 402.21 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 20

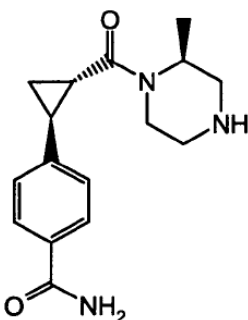
4-(trans-2-((R)-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



- 5 El intermediario 15 (849 mg, 2.19 mmol) fue disuelto en DCM (10.0 mL). Se agregó TFA (5.00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida para dar una goma amarilla. El material crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.33 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.37-1.52 (m, 3 H) 1.65 (br. s., 1H) 2.26-2.39 (m, 1H) 2.51 (br. s., 1H) 3.11 (br. s., 1H) 3.21-3.45 (m, 4H) 7.27 (d, $J=8.20$ Hz, 2H) 7.81 (d, $J=8.20$ Hz, 2H).

Intermediario 21

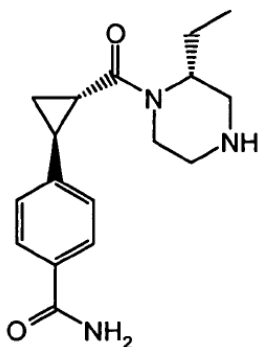
4-(trans-2-((S)-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



- 10 El intermediario 16 (849 mg, 2.19 mmol) fue disuelto en DCM (10 mL). Se agregó TFA (5.00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporaron los volátiles bajo presión reducida para dar una goma amarilla. El material crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28-1.37 (m, 3H) 1.37-1.52 (m, 3 H) 1.65 (br. s., 1H) 2.28-2.39 (m, 1H) 2.51 (br. s., 1H) 3.10 (br. s., 1H) 3.38 (m, 4H) 7.27 (d, $J=8.20$ Hz, 2H) 7.81 (d, $J=8.20$ Hz, 2H).

15 Intermediario 22

4-(trans-2-((R)-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



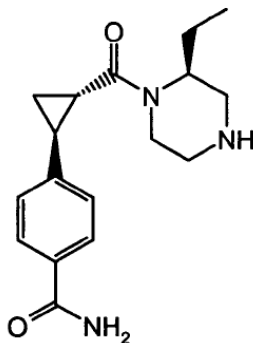
- 20 El intermediario 17 (445 mg, 1.11 mmol) fue disuelto en DCM (5 mL). Se agregó TFA (2.50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporaron los volátiles bajo presión reducida para dar una goma amarilla. El material crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400

ES 2 416 464 T3

MHz, CD₃OD) δ ppm 0.68-0.84 (m, 1.5H) 0.85-1.05 (m, 3.5H) 1.39-1.50 (m, 1.5H) 1.66-1.80 (m, 0.5H) 2.26-2.50 (m, 2H) 3.01-3.11 (m, 1H) 3.32-3.43 (m, 4H) 4.43-4.82 (m, 2H) 7.21-7.31 (m, 2H) 7.77-7.86 (m, 2H).

Intermediario 23

4-(trans-2-((S)-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



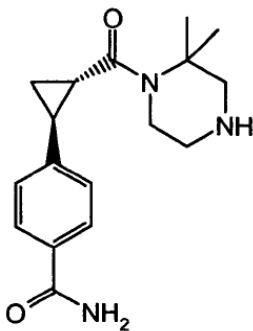
5

El intermediario 18 (429 mg, 1.07 mmol) fue disuelto en DCM (5 mL). Se agregó TFA (2.50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida para dar una goma amarilla. El material crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.68-0.85 (m, 1.5H) 0.85-1.09 (m, 3.5H) 1.44 (ddd, *J*=8.20, 6.45, 4.49 Hz, 1.5H) 1.67-1.81 (m, 0.5H) 2.26-2.50 (m, 2 H) 3.01-3.15 (m, 1H) 3.32-3.43 (m, 4H) 4.45-4.84 (m, 2H) 7.17-7.34 (m, 2H) 7.81 (d, *J*=8.59 Hz, 2H).

10

Intermediario 24

4-(trans-2-(2,2-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida

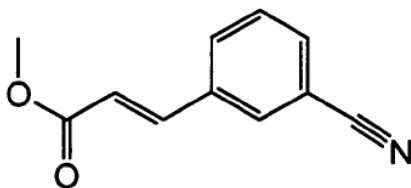


El intermediario 19 (392 mg, 0.98 mmol) fue disuelto en DCM (7 mL). Se agregó TFA (3.50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 30 minutos. Se evaporaron los volátiles bajo presión reducida para dar una goma amarilla. El material crudo fue usado en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (ddd, *J*=8.40, 6.25, 4.49 Hz, 1H) 1.50-1.63 (m, 1H) 2.21-2.28 (m, 1H) 2.43 (ddd, *J*=9.08, 6.15, 4.30 Hz, 1H) 2.86 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 3.19 (s, 2H) 3.37 (t, *J*=5.66 Hz, 2H) 3.90 (q, *J*=5.47 Hz, 2H) 7.26 (d, *J*=8.20 Hz, 2H) 7.80 (d, *J*=8.20 Hz, 2H); MS *m/z* 302.28 [M+H]⁺ (ESI).

20

Intermediario 25

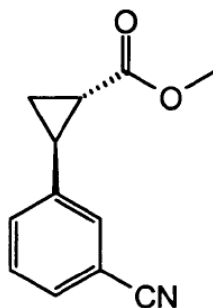
(E)-metil 3-(3-cianofenil)acrilato



- 5 Se disolvió 2-(dimetoxifosforil) acetato de metilo (20.83 g, 114.39 mmol) en THF (500 mL). Se agregó hidruro de sodio (4.58 g, 114.39 mmol) en pequeñas porciones. Se agregó 3-formilbenzonitrilo (10 g, 76.26 mmol) disuelto en 50 mL de THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con heptano, lavada con H₂O, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada presión reducida. El sólido resultante fue triturado en heptano, filtrado, lavado con heptano y secado bajo vacío, dando 13.26 g del compuesto del título (93%) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.83 (s, 3H) 6.50 (d, *J*=16.02 Hz, 1H) 7.52 (t, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.61-7.84 (m, 4H).

Intermediario 26

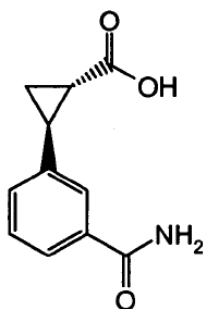
- 10 Trans-metil 2-(3-cianofenil)ciclopropanocarboxilato



- 15 Se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio (4.23 g, 19.23 mmol) en DMSO (160 mL). Se agregó tert-butóxido de potasio (2.158 g, 19.23 mmol) y la mezcla se calentó hasta disolución completa. El intermediario 25 (3.0 g, 16.03 mmol) fue agregado y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado sobre sílica gel por MPLC utilizando 0-5% de MeOH en DCM para proveer 0.771 g del compuesto del título (23.91%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (ddd, *J*=8.50, 6.35, 4.69 Hz, 1H) 1.63-1.72 (m, 1H) 1.93 (ddd, *J*=8.50, 5.37, 4.10 Hz, 1H) 2.56 (ddd, *J*= 9.28, 6.35, 4.30 Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 7.32-7.44 (m, 3H) 7.48-7.54 (m, 1H); MS *m/z* 201.92 [M+H]⁺ (ESI).

- 20 Intermediario 27

Ácido trans-2-(3-carbamoilfenil)ciclopropanocarboxílico

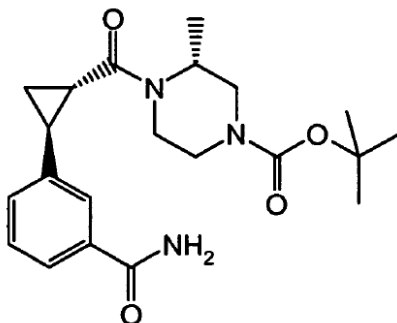


El intermediario 26 (771 mg, 3.83 mmol) fue disuelto en tBuOH (80 mL). Se agregó KOH molido (1.075 g, 19.16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente,

5 el sólido formado fue filtrado y disuelto en H₂O. La fase acuosa fue acidificada a pH 2-3 con HCl 2M. El precipitado formado fue filtrado y secado bajo vacío para proveer 481 mg del compuesto del título (61.2%) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.43 (ddd, *J*=8.40, 6.45, 4.69 Hz, 1H) 1.52-1.62 (m, 1H) 1.85-1.95 (m, 1H) 2.53 (ddd, *J*=9.18, 6.45, 4.30 Hz, 1H) 7.31-7.44 (m, 2H) 7.64 (t, *J*=1.76 Hz, 1H) 7.71 (ddd, *J*=7.23, 1.95, 1.76 Hz, 1H); MS *m/z* 205.91 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 28

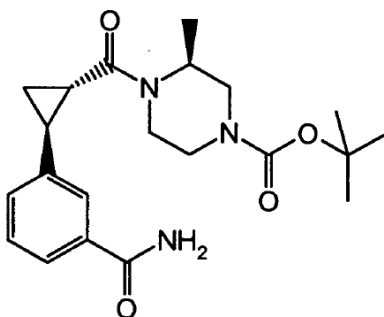
(R)-tert-butil 4-(trans-2-(3-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



10 El intermediario 27 (110 mg, 0.54 mmol) fue disuelto en DMF (10 mL). Se agregó DIPEA (0.281 mL, 1.61 mmol), seguido por HOBT (109 mg, 0.80 mmol), EDC (154 mg, 0.80 mmol) y el intermediario 3 (129 mg, 0.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar 137 mg del compuesto del título (66.2 %) en forma de un sólido gomoso naranja. El producto crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 388.27 [M+H]⁺ (ESI).

15 Intermediario 29

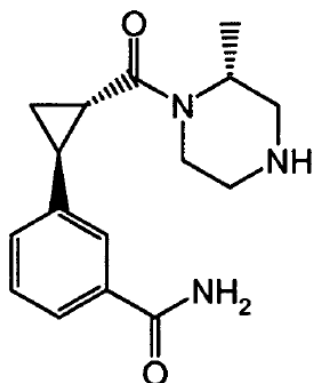
(S)-tert-butil 4-(trans-2-(3-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato



20 El intermediario 27 (110 mg, 0.54 mmol) fue disuelto en DMF (10 ml). Se agregó DIPEA (0.281 ml, 1.61 mmol), seguido por HOBT (109 mg, 0.80 mmol), EDC (154 mg, 0.80 mmol) y el intermediario 6 (129 mg, 0.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró bajo presión reducida, se redisolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar 133 mg del compuesto del título (64.1%) en forma de un sólido gomoso naranja. El producto crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 388.27 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 30

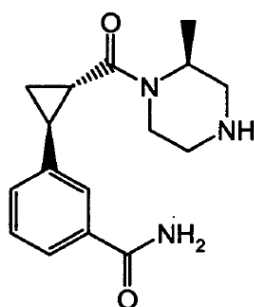
25 3-(trans-2-((R)-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



- 5 El intermediario 28 (135 mg, 0.35 mmol) fue disuelto en DCM (2.5 ml). Se agregó TFA (1.25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Se evaporaron los volátiles bajo presión reducida para dar un sólido gomoso naranja oscuro. El material crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23-1.49 (m, 5H) 1.61 (br. s., 1H) 2.31 (dq, *J*=8.74,4.51 Hz, 1H) 2.51 (br. s., 1H) 2.86 (s, 1H) 3.00 (s, 1H) 3.02-3.30 (m, 2H) 3.33-3.43 (m, 2H) 7.39 (d, *J*=4.69 Hz, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.71 (t, *J*=3.71 Hz, 1H).

Intermediario 31

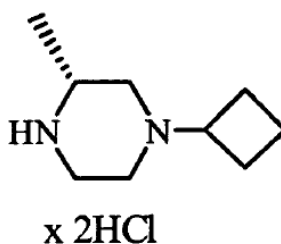
3-(trans-2-((S)-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



- 10 El intermediario 29 (130 mg, 0.34 mmol) fue disuelto en DCM (2.5 mL). Se agregó TFA (1.25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida para dar un sólido gomoso naranja oscuro. El material crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22-1.52 (m, 5H) 1.62 (br. s., 1H) 2.25-2.36 (m, 1H) 2.51 (br. s., 1H) 2.86 (s, 1H) 3.00 (s, 1H) 3.05-3.30 (m, 3H) 3.34-3.44 (m, 1H) 7.39 (d, *J*=4.69 Hz, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.67-7.75 (m, 1H).

15 Intermediario 32

(R)-1-Ciclobutil-3-metilpiperazina x 2HCl

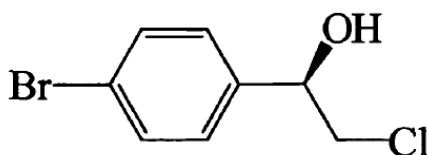


- 20 Se disolvió (*R*)-Boc-2-metilpiperazina (350 g, 1.71 moles, 98% RMN), la cual es comercialmente disponible en Lanzhou Boc Chemical Co., en EtOH (2.75 L) a *t*_{chaqueta}= 20°C. Se agregó ácido acético (1.37 L) en una porción seguido por la adición de ciclobutanona (184 g, 2.57 moles). El recipiente de carga fue enjuagado con EtOH (250 mL) y la solución amarillo clara fue dejada en agitación a *t*_{chaqueta}= 20°C durante 1 hora. Se agregó NaBH(OAc)₃ (497

g, 2.48 moles, 95% RMN) en 20 porciones a lo largo de 90 minutos. Se utilizó EtOH (340 mL) para enjuague. La mezcla de reacción fue dejada en agitación durante 2 horas. Se analizó una muestra por GC utilizando columna HP-5MS (longitud 25 m, ID 0.32 mm, Película 0.52 μm) con un método de gradiente (2 minutos a 60°C, seguidos por 25°C por minuto durante 8 minutos y luego 2 minutos a 260°C). Temperatura de entrada frontal= 200°C utilizando He como gas y un detector de temperatura= 300°C. Se agregó más $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30 g, 0.14 moles) para completar la reacción al cabo de 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada hasta $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ antes de detenerla con NaOH 5M (5.5 L). Se destiló EtOH bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^\circ\text{C}$. La fase en H_2O fue extraída con tolueno (5.5 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$. La fase orgánica fue combinada con un segundo lote, iniciado con (*R*)-Boc-2-metilpiperazina (300 g, 1.47 moles, 98% RMN). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^\circ\text{C}$ hasta aproximadamente 2 L. La solución en tolueno obtenida con el intermediario puede ser almacenado a 5°C durante varios días. La solución en tolueno fue diluida con 2-propanol (2 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 10^\circ\text{C}$, y se agregó HCl en 2-propanol (1.06 L, 6.36 moles, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) a lo largo de 30 minutos. La solución de reacción fue calentada a $t_{\text{chaqueta}} = 48^\circ\text{C}$. Se agregó HCl en 2-propanol (2.12 L, 12.72 moles, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) durante 2 horas a una temperatura interna $+46^\circ\text{C}$. La solución de reacción fue mantenida a $t_{\text{chaqueta}} = 48^\circ\text{C}$ durante 3 horas adicionales antes de ser enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ a lo largo de 1 hora. Se agregó una mezcla de semilla (0.4 L de solución de reacción con el intermediario 32 (0.2 g, 0.89 mmoles)).

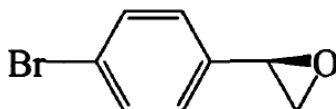
La mezcla de reacción se dejó en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ durante la noche y el producto fue filtrado. El secado bajo vacío a 40°C dio el intermediario 32 (620 g, 2.63 moles, 96.3% RMN), 83% de rendimiento. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 12.46 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 3.35-3.74 (m, 6H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (d, 3H, $J=6.4$ Hz); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6): δ 58.50, 49.62, 48.13, 44.30, 24.48, 24.38, 15.25, 13.26.

Intermediario 33

(R)-1-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-etanol

Se mezcló borano dimetilsulfuro (2.0 kg, 24.8 moles, 94% RMN) en tolueno (8 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$. Se agregó (*R*)-(+)-Metil-CBS-oxazaborolidina (2.6 kg, 2.74 moles, 1M) como una solución en tolueno. El recipiente de carga fue enjuagado con tolueno (0.5 L) y la t_{chaqueta} fue fijada en 45°C . Se disolvió 1-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-etanol (7.84 kg, 33.6 moles), el cual está disponible comercialmente en Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd, en 2-MeTHF (75 L) en un recipiente separado y cuando t_{interna} esta va por encima de 40°C en el primer recipiente, se agregó la solución de 2-MeTHF durante 3 horas. Este último recipiente fue enjuagado con 2-MeTHF (2 L) y agregado a la mezcla de reacción, la cual se dejó en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 45^\circ\text{C}$ durante 1 hora. El análisis de una muestra en HPLC indicó una conversión total en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH_3CN en H_2O con 0.1% TFA, B: 95% CH_3CN en H_2O con 0.085% TFA, 10 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción fue enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 10^\circ\text{C}$ antes de una detención lenta con MeOH (36 L). El primer litro de MeOH fue agregado a lo largo de 30 minutos, y el resto durante 30 minutos adicionales. Se destiló el MeOH bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^\circ\text{C}$. La solución orgánica restante fue enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$, lavada con HCl 1M en H_2O (7 L HCl conc + 73 L H_2O) y concentrado bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^\circ\text{C}$ hasta aproximadamente 40 L. El intermediario 33 obtenido en una solución en 2-MeTHF puede ser almacenado a 10°C durante 20 horas o usarse directamente en la siguiente etapa sintética.

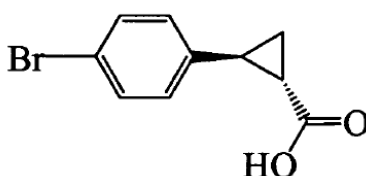
Intermediario 34

(R)-2-(4-Bromo-fenil)-oxirano

Se agregó Aliquat® 175 (cloruro de metil tributil amonio) (1.12 kg, 4.75 moles) al intermediario 33 en forma de una solución en 2-MeTHF (33.6 moles, 40 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$. Se agregó NaOH (5.1 kg, 57.4 moles, 45% RMN) diluido en H₂O (2 L) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto usando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH₃CN en H₂O con 0.1% TFA, B: 95% CH₃CN en H₂O con 0.085% TFA, 10 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La fase acuosa fue separada y la fase orgánica fue lavada con H₂O (2 x 25 L). Se agregó 2-MeTHF (25 L) y la fase orgánica se concentró bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente 30 L. El intermediario 34 obtenido en una solución en 2-MeTHF, puede ser almacenado a 5°C durante 140 horas o usado directamente en la siguiente etapa sintética.

10 Intermediario 35 (primer método)

Ácido (1S, 2S)-2-(4-Bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico



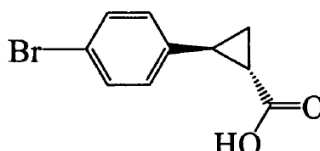
Se disuelve fosfonoacetato de trietilo (10.5 L, 51.9 moles, 98% RMN) en 2-MeTHF (14 L) a $t_{\text{chaqueta}} = -20^{\circ}\text{C}$. Se agrega hexil litio en hexano (21 L, 48.3 moles, 2.3 M) a una rata para mantener la t_{interna} por debajo de 0°C . El recipiente de carga se enjuaga con 2-MeTHF (3 L) y la solución de reacción se deja en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 10^{\circ}\text{C}$. Se agregó el intermediario 34 en forma de una solución en 2-MeTHF (33.6 moles, 30 L) durante 20 minutos. El recipiente de carga fue enjuagado con 2-MeTHF (2 L) y la solución de reacción se dejó en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 65^{\circ}\text{C}$ durante al menos 16 horas con las últimas 3 horas a $t_{\text{chaqueta}} = 75^{\circ}\text{C}$. El análisis de una muestra por HPLC utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH₃CN en H₂O con 0.1% TFA, B: 95% CH₃CN en H₂O con 0.085% TFA, 10 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm indicó una conversión completa al intermediario ácido (1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico etil éster. La solución de reacción fue enfriada hasta $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$. Se agregó NaOH (7.6 kg, 85.5 moles, 45% RMN) diluida en H₂O (12 L) durante 20 minutos. La solución de reacción obtenida fue dejada en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 60^{\circ}\text{C}$ durante al menos 2 horas. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto usando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH₃CN en H₂O con 0.1% TFA, B: 95% CH₃CN en H₂O con 0.085% TFA, 10 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La solución de reacción se enfrió hasta $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$, la fase acuosa se separó y la fase orgánica fue extraída con H₂O (37 L). Las fases acuosas combinadas fueron acidificadas a pH < 3.5 con H₃PO₄ (9 L, 131 moles, 85% RMN) diluido en H₂O (12.5 L). Solamente 17 L del H₃PO₄(ac) diluido se utilizaron para alcanzar el pH < 3.5. La fase acuosa ácida fue extraída con 2-MeTHF (2 x 15 L). Las fases orgánicas combinadas incluyendo el enjuague con 2-MeTHF (2 L) fueron concentradas bajo vacío a $t_{\text{chaqueta}} = 50^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente 11 L. La solución en 2-MeTHF fue diluida con EtOH (14.5 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 35^{\circ}\text{C}$ y se agregó H₂O (16 L) a lo largo de 20 minutos. La solución de reacción fue enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 28^{\circ}\text{C}$. Se agregó semilla (16 g, 0.066 moles) y la solución fue agitada durante 2 horas a $t_{\text{chaqueta}} = 28^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 0^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 6 horas y se mantuvo en agitación durante al menos 1 hora. Se agregó H₂O adicional (8 L) durante 40 minutos, y el producto fue filtrado y lavado con H₂O fría (10 L). El secado después del vacío a 40°C dio 6.18 kg del intermediario 35 (21.5 moles, 84% RMN), 64% de rendimiento a lo largo de cuatro etapas a partir de 7.84 kg de 1-(4-bromofenil)-2-cloro-etanona (33.6 moles).

Recristalización del intermediario 35: Dos lotes del intermediario 35 (6.18 + 7.04 kg) fueron mezcladas en EtOH (52 L) y calentados a $t_{\text{chaqueta}} = 70^{\circ}\text{C}$. Se agregó H₂O (52 L). La solución de reacción se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 30^{\circ}\text{C}$ durante 2.5 horas. Se agregó H₂O (16 L) durante 20 minutos y la cristalización se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. El producto fue filtrado y lavado con una mezcla de H₂O (8 L) y EtOH (2 L). Secando bajo vacío a 40°C se obtuvieron 10.0 kg del intermediario 35 (41.5 moles, 88% p/p), el cual fue redisoluto en tolueno (39 L) e isoctano (57 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 60^{\circ}\text{C}$. Se obtuvo una solución clara. La solución de reacción se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 45^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo en agitación durante 1 hora, luego se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 20^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. El producto fue filtrado y lavado con una mezcla de tolueno (4 L) e isoctano (36 L) en dos porciones. El secado bajo vacío a 40°C dio 7.4 kg del intermediario 35 (29.8 moles, 97% RMN), 44% de rendimiento a lo largo de cuatro etapas a partir de 7.84 + 7.93 kg de 1-(4-bromo-fenil)-2-cloro-etanona (67.5 moles). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8 Hz), 7.13

(d, 2H, J=8 Hz), 2.39 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 1H); ^{13}C -RMN (DMSO d_6): δ 173.76, 139.88, 131.20, 128.24, 119.14, 24.73, 24.31, 16.78; LC-MS (ES): m/z 239 (M-1 (Br 79)) y 241 (M-1 (Br 81)). R_t = 5.03 min con el método analítico (fase móvil: 5-90% B; A: H $_2$ O con 0.1% ácido fórmico, B: CH $_3$ CN, 8.6 min de recorrido) sobre Xbridge C18, 3.0 x 50mm, 2.5 μm de tamaño de partícula.

5 Intermediario 35 (Segundo método)

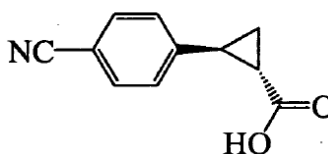
Ácido (1S, 2S)-2-(4-Bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico



A una solución en agitación de ácido (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (6.52 g, 27.04 mmol), la cual puede ser preparada de acuerdo con el proceso fijado en la página 82 de la WO 2009/024823, se agregó en 400 ml de EtOH una solución de (R)-(+)-1-(1-Naftil)etilamina (4.63g, 4.37 mL, 27.04 mmol) en 100 ml de EtOH seguidos por 25 ml de H $_2$ O. Esto se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. El contenido de sólidos fue establecido por filtración y lavado con 40 ml de EtOH/H $_2$ O (20/1) frío para proveer 3.18 g de sal en forma de un sólido blanco (58% de recuperación) equivalente a 1.86 g del ácido libre. Esto fue tomado en NaOH 2 N y extraído 5 veces con EtOAc. La fase acuosa fue colocada en un evaporador rotatorio para eliminar el EtOAc restante. La solución clara resultante fue transferida a un matraz erlenmeyer, enfriado en un baño de hielo, y se agregó HCl concentrado gota a gota mientras se agitaba hasta pH 4. El sólido resultante se recogió por filtración proveyendo 1.63 g del intermediario 35. El producto fue analizado por SFC quiral (Detección UV) usando un método isocrático (fase móvil: 25% MeOH con 0.1% DMEA, CO $_2$ supercrítico) sobre ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, 5 μm de tamaño de partícula, dando una pureza enantiomérica de >95%, R_t 3.88 min (isómero 1) y 4.79 min (isómero 2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1.37 (ddd, J=8.20, 6.64, 4.69 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J=9.28, 5.08, 4.79 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=8.50, 4.69, 4.39 Hz, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H), 6.87-7.06 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H).

Intermediario 36

Ácido (1S, 2S)-2-(4-Ciano-fenil)-ciclopropanocarboxílico

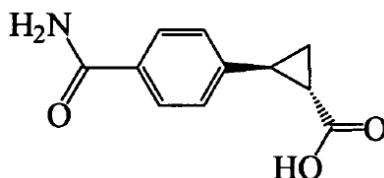


El intermediario 35 (primer método) (3.7 kg, 14.9 moles, 97% RMN) y polvo de zinc (98%+, < 10 μm) (99 g, 1.51 moles) fueron mezclados en DMF (13.5 L) y la pasta fue agitada a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$. La mezcla fue convertida en inerte y dejada con presión de N $_2$ de 0.1-0.2 bar. Se agregó bis(tri-*t*-butilfosfina)-paladio (0) (27.5 g, 0.054 moles) a la pasta, y el recipiente fue convertido en inerte y dejado con presión de N $_2$ de 0.1-0.2 bar. La mezcla fue calentada a $t_{\text{chaqueta}} = 45^\circ\text{C}$, se agregó Zn(CN) $_2$ (1.0 kg, 8.52 moles) a la suspensión en una porción y el sistema fue convertido en inerte y dejado con presión de N $_2$ de 0.1-0.2 bar (N.B. Las sales de cianuro son altamente tóxicas). La mezcla de reacción se calentó a $t_{\text{chaqueta}} = 75^\circ\text{C}$ y se agitó durante al menos 2 horas. El análisis de una muestra en HPLC indicó una conversión total en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH $_3$ CN en H $_2$ O con 0.05% ácido fórmico, B: 95% CH $_3$ CN en H $_2$ O con 0.05% ácido fórmico, 8 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$. Se agregó sílica funcionalizada con tiol (Silicicle, SiliaBond Tiol) (1.07 kg, 28% RMN) y el recipiente se hizo inerte. La mezcla de reacción fue agitada durante al menos 36 horas a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$. El devorador fue filtrado a través de un filtro con carbón activado o equivalente (filtro de manto). El recipiente y el sistema de filtro fueron lavados con 2-MeTHF (53 L). El filtrado y los lavados fueron combinados y agitados a $t_{\text{chaqueta}} = 5^\circ\text{C}$. Resultó un líquido amarillo pálido. Se agregó NaCl (3.5 kg) en H $_2$ O (16.4 L) durante 15 minutos a tal rata que la temperatura interna permaneció por debajo de 15°C . La mezcla de reacción resultante fue calentada a $t_{\text{chaqueta}} = 45^\circ\text{C}$ y la fase acuosa fue separada. La

fase orgánica fue lavada con $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ en H_2O (2 x (2.87 kg + 16.4 L)) y NaCl en H_2O (3.5 kg + 16.4 L). La fase orgánica enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 10^\circ\text{C}$ y NaOH (1.54 kg, 19.3 moles, 50% RMN) diluida en H_2O (41 L) fue agregada durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a $t_{\text{chaqueta}} = 30^\circ\text{C}$ y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa fue agitada a $t_{\text{chaqueta}} = 20^\circ\text{C}$ y el pH se ajustó a 6.5 con H_3PO_4 (0.90 kg, 7.81 moles, 85% RMN) diluido en H_2O (5.3 L) a una rata que mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C . Se destilaron el 2-MeTHF y el H_2O bajo vacío hasta que se obtuvo un volumen del 85-90% del volumen anterior a la destilación, aproximadamente 8 L. La mezcla de reacción fue enfriada hasta $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ y se continuó la carga del H_3PO_4 (1.17 kg, 10.1 moles, 85% RMN) diluido en H_2O (8.2 L) hasta $\text{pH} = 4$. La pasta fue dejada entonces en agitación durante la noche a $t_{\text{chaqueta}} = 10^\circ\text{C}$. El producto fue filtrado, lavado con H_2O (2 x 4 L). El secado bajo vacío a 40°C dio el intermediario 36 (2.24 kg, 11.2 moles, 93.2% RMN), 75% de rendimiento. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 12.45 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8$ Hz), 2.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (m, 1H); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6): δ 173.51, 146.68, 132.27, 126.93, 118.97, 108.85, 25.16, 25.04, 17.44; LC-MS (ES): m/z 186 (M-1). $R_t = 3.63$ min con el método analítico (fase móvil: 5-90% B; A: H_2O con 0.1% ácido fórmico, B: CH_3CN , 8.6 min de recorrido) sobre Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, 2.5 μm de tamaño de partícula.

15 Intermediario 37

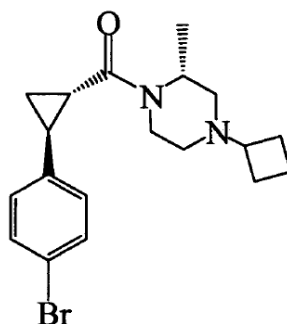
Ácido (1S, 2S)-2-(4-Carbamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



El intermediario 36 (4.46 kg, 22.0 moles, 92.5% RMN) fue mezclado en H_2O (40 L) a $t_{\text{chaqueta}} = 30^\circ\text{C}$. Se agregó NaOH (2.25 kg, 28.1 moles, 50% RMN) diluida en H_2O (6 L) a una rata tal que la t_{interna} permaneció por debajo de 35°C . El recipiente de carga fue enjuagado con H_2O (1 L). Si el pH no era ≥ 12 , se cargó más NaOH en la misma concentración como se hizo previamente. Se agregó peróxido de hidrógeno (4.89 kg, 50.3 moles, 35% RMN) a una rata para mantener t_{interna} por debajo de 35°C . El recipiente de carga fue enjuagado con H_2O (1 L) y la pasta de reacción se dejó en agitación durante 0.5-1.0 horas. El análisis de una muestra por HPLC indicó una conversión completa en este punto utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil 20-95% B; A: 5% CH_3CN en H_2O con 0.05% ácido fórmico, B: 95% CH_3CN en H_2O con 0.05% ácido fórmico, 8 min de recorrido) sobre Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm. La mezcla de reacción fue enfriada a $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ y se dejó en agitación durante al menos 0.5 horas cuando se alcanzó la temperatura. La sal de sodio del intermediario 37 fue filtrada y lavada con H_2O fría (2 x 7 L). El sólido fue lavado como pasta en el filtro con $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (2.76 kg, 20.0 moles) diluido en H_2O (35 L). La pasta se mantuvo en agitación a $t_{\text{chaqueta}} = 0^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Si el pH no era < 3.7 , se ajustó con $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ en H_2O . El producto fue filtrado, lavado con H_2O fría (3 x 14 L). El secado bajo vacío a 40°C dio el intermediario 37 (4.0 kg, 18.2 moles, 93.4% RMN), 83% de rendimiento. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 12.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2.44 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.39 (m, 1H); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6): δ 173.83, 167.67, 143.94, 132.17, 127.68, 125.73, 25.21, 24.67, 17.11; LC-MS (ES): m/z 206 (M+1). $R_t = 2.13$ min con el método analítico (fase móvil: 5-90% B; A: H_2O con 0.1% ácido fórmico, B: CH_3CN , 8.6 min de recorrido) sobre Xbridge C18, 3.0 x 50 mm, 2.5 μm de tamaño de partícula.

Intermediario 38

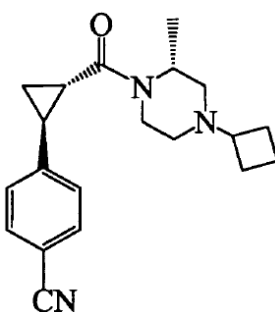
((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)metanona



5 A una solución del intermediario 35 (segundo método) (5.87 g, 24.34 mmol) en DMF (120 mL) a 0°C se agregó N,N-Diisopropiletilamina (21.20 mL, 121.72 mmol), 1-Hidroxibenzotriazol (4.93 g, 36.52 mmol), N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (7 g, 36.52 mmol) seguidos por el intermediario 32 (5.53 g, 24.34 mmol). La reacción se agitó durante 15 horas y luego la reacción se concentró y se tomó el residuo en EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas. El aceite resultante fue purificado por cromatografía en fase normal utilizando un gradiente de EtOAc/Heptano 20 a 100% sobre una columna Rediseq de 120 g utilizando un instrumento ISCO Companion proveyendo el intermediario 38 (8.50 g, 93 %) como un cristal claro que solidificó lentamente por reposo. ¹H-RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 1.27 (br. s., 3H) 1.38 (br. s., 1H) 1.48-1.38 (m, 1H) 1.64-1.77 (m, 3H) 1.77-1.87 (m, 1H) 1.87-1.99 (m, 2H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.14-2.22 (m, 1H) 2.34 (br. s., 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.85 (dddd, J=11.43, 3.61, 1.95, 1.76 Hz, 1H) 2.90-3.01 (m, 1H) 3.40 (br. s., 1H) 4.03 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=11.72 Hz, 1H) 4.39 (br. s., 1 H) 4.64 (br. s., 1H) 7.09 (d, J=8.20 Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.59 Hz, 2H). El producto fue analizado por HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente a alto pH (fase móvil: 5-95% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 2.25 min de recorrido) sobre X-Bridge C18, 2.1 x 30 mm, 5 μm de tamaño de partícula. MS m/z 277.31 [M+H]⁺ (ESI), R_t 2.10 min.

Intermediario 39

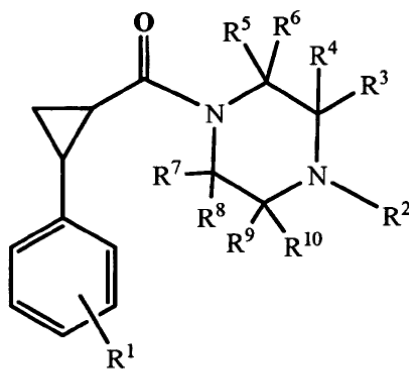
4-((1S,2S)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzonitrilo



20 A una solución del intermediario 38 (8.5 g, 22.53 mmoles) en NMP (100 mL) se agregó zinc (0.737 g, 11.26 mmoles), cianuro de zinc (1.984 g, 16.90 mmol) y dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.335 g, 0.45 mmol) mientras se burbujeaba Ar. Esto se calentó a 100°C durante 20 horas. Aún estaba presente algún material de partida, por lo tanto se continuó el calentamiento durante 24 horas adicionales. La reacción fue enfriada y concentrada bajo alto vacío. El material fue tomado en EtOAc y filtrado a través de celite. El filtrado fue concentrado, dividido en dos porciones de igual peso, en donde cada porción fue purificada sobre una columna de 120 g de sílica gel eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano 50-100% proveyendo el intermediario 39 (6.10 g, 84%). El producto fue analizado por HPLC MS analítica utilizando el método de gradiente a alto pH (fase móvil: 5-95% B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0.375% NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 2.25 min de recorrido) sobre X-Bridge C18, 2.1 x 30 mm, 5 μm de tamaño de partícula. MS m/z 324.39 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.76 min.

REIVINDICACIONES

1.



I

en donde:

5 R^1 es arilo, heteroarilo, $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, $-C_1-C_6$ alquil-hidroxi, $-C_1-C_6$ alquil- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, alcoxi, o halógeno;

R^2 es C_1-C_6 alquil o C_3-C_6 cicloalquilo;

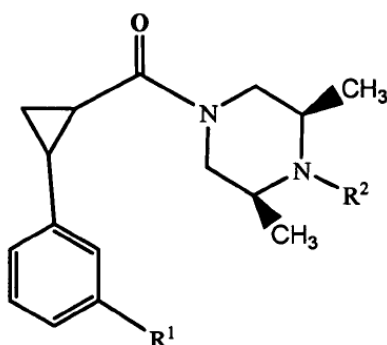
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H y C_1-C_3 alquilo; y

10 R^{11} y R^{12} son seleccionados cada uno independientemente de H, $-C_1-C_6$ alquilo, $-C_1-C_3$ alquil- C_1-C_3 alcoxi, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O and N, heteroalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O and N, $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O and N), $-(C_1-C_3$ alquil)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O and N), haloalquilo, o R^{11}, R^{12} y el N al cual están enlazados vienen a formar juntos un heterocicloalquilo seleccionado de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, y piperazinilo, en donde dicho heterocicloalquilo es sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de $-C_1-C_3$ alquil and $-C_1-C_6$ alquil- C_1-C_3 alcoxi; y

dado que

i) al menos uno de $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,$ y R^{10} es a C_1-C_3 alquilo;

ii) la fórmula I no es



20

cuando R^1 es a $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ group unido por meta al fenilo, R^2 es isopropilo, y R^{11} y R^{12} son H; y

iii) la fórmula I no está en la configuración cis en el ciclopropano.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^{11} y R^{12} son H.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-3, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^2 es C_3 - C_6 cicloalquilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-4, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^2 es ciclobutilo.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-5, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^5 es H.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-5, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^5 es C_1 - C_3 alquilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-5 and 7, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^5 es metil o etilo.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-8, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^6 es H o metilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-9, o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros del mismo, o mezclas de los mismos, en donde R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son seleccionados cada uno independientemente de H.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-10 seleccionado de:
- 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
- 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
- 30 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 35 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 40 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;

- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 5 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
 4-(trans-2-(4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica;
 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica;
 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1;
 10 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2;
 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 15 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida; y
 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina -1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica;
 20 y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso como medicamento.
- 25 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la manufactura de un medicamento para la terapia de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado de déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de
 30 hiperactividad con déficit de atención, dolor y enfermedad de Alzheimer.

