

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 926**

51 Int. Cl.:

C07D 211/40 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2008** **E 08788694 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 2195293**

54 Título: **Derivados de ciclopropilamida `978**

30 Prioridad:

22.08.2007 US 957181 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.02.2014

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje , SE

72 Inventor/es:

ARNOLD, JAMES;
BRUGEL, TODD, ANDREW;
EDWARDS, PHIL;
GRIFFIN, ANDREW;
GROBLEWSKI, THIERRY;
LABRECQUE, DENIS;
THRONER, SCOTT;
WESOLOWSKI, STEVEN y
BROWN, DEAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 926 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).

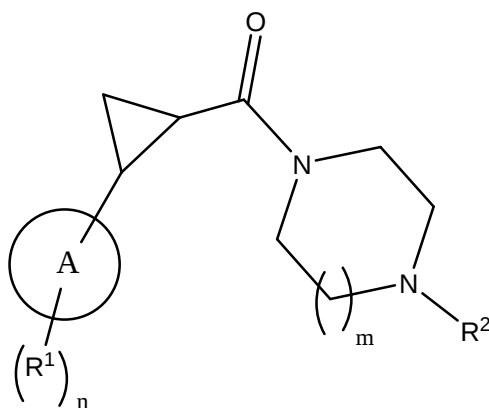
DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclopropilamida '978

En la presente, se divulga por lo menos un derivado de la ciclopropilamida, por lo menos una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de la ciclopropilamida divulgado en la presente y por lo menos un derivado de la ciclopropilamida divulgado en la presente para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno asociado con el receptor H3 de la histamina.

Actualmente, el receptor H3 de la histamina es de interés en la formulación de medicamentos nuevos. El receptor H3 es un autorreceptor presináptico localizado en los sistemas nerviosos periférico y central, la piel y los órganos, como, por ejemplo, los pulmones, el intestino y probablemente, el bazo y el tracto gastrointestinal. Ciertos indicios recientes sugieren que el receptor H3 posee una actividad intrínseca constitutiva in vitro e in vivo (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor H3 de la histamina regula la liberación de la histamina y también de otros neurotransmisores, como, por ejemplo, serotonina y acetilcolina. Algunos ligandos H3 de la histamina, como, por ejemplo, el antihistamínico H3 o agonista inverso, pueden aumentar la liberación de neurotransmisores en el cerebro, mientras que otros ligandos H3 de la histamina como, por ejemplo, los agonistas del receptor H3 pueden inhibir la biosíntesis de la histamina e inhibir la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 de la histamina podrían mediar en la actividad neuronal. Por consiguiente, se está trabajando para crear nuevos medicamentos focalizados en el receptor H3 de la histamina.

En la presente, se describen compuestos de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos:



I

en donde

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ Halquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En la presente se describen también compuestos de conformidad con la fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos, para usar como un medicamento.

Se describe también en la presente el uso de los compuestos de conformidad con la fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de por lo menos un

trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Se describe además en la presente el uso de los compuestos de conformidad con la fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Se describe también en la presente una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I o Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En la presente se describe también por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I o Ic (o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos) para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a dicho animal que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos.

En la presente también se describe por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I o Ic (o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos) para su uso en el tratamiento de un trastorno en donde modular el receptor H3 de la histamina es beneficioso. El uso comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos o sales de fórmula I o Ic o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos.

El experto en la materia comprenderá mejor las características y ventajas de la invención al leer la siguiente descripción detallada. Se comprenderá también que algunas características de la invención, que por razones de claridad se describen en la presente en el contexto de realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una sola realización. De manera inversa, varias características de la invención, que por razones de brevedad se describen en el contexto de una sola realización, se pueden combinar para formar subcombinaciones.

A menos que se establezca específicamente lo contrario, las referencias en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a un/una o a un/una o más.

Las realizaciones identificadas en la presente como ejemplos solo se proporcionan a efectos ilustrativos y no restrictivos.

A menos que se indique lo contrario, se supone que un heteroátomo con valencias libres posee suficiente átomos de hidrógeno para saturar las valencias.

Las definiciones proporcionadas en la presente prevalecen sobre las definiciones brindadas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada a la presente por referencia.

A continuación, se definen los términos utilizados en la descripción de la invención. A menos que se indique lo contrario, la definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica cada vez que ese grupo o término se utiliza individualmente o como parte de otro grupo.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, el experto en la materia podrá elegir los grupos y sus sustituyentes adecuados para proporcionar fragmentos y compuestos estables.

El término " C_m-C_n " o "grupo C_m-C_n " utilizado solo o como prefijo 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 ó 4 átomos de carbono.

Los términos "alquilo" y "alc" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) recto o ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "alquilo" y "alc" incluyen, sin restricción, 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 contiene únicamente átomos de carbono e hidrógeno.

El término "radical hidrocarburo" se refiere a un hidrocarburo al que se le ha quitado por lo menos un átomo de hidrógeno.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Es importante señalar que el término "alquilo inferior" está comprendido dentro de la definición de "alquilo". Sin embargo, el uso del término "alquilo inferior" no pretende limitar, ni implícita ni explícitamente, la definición del término "alquilo" a un radical hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 5 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen, sin restricción, metilo; etilo; propilo; isopropilo; n-butilo; t-butilo; e isobutilo.

El término "arilo" se refiere a anillos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin restricción, 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; naftalenilo; 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 hay dos anillos aromáticos, los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un solo punto (por ej., bifenilo) o pueden estar fusionados (por ej., naftalenilo). A menos que se haga referencia a un punto de unión específico, como, por ejemplo, en fen-1-il-2-ilo, naftalen-1-il-6-ilo y bifenil-3-ilo, se entiende que esos grupos arilo pueden estar unidos a, por lo menos, otro fragmento en cualquier punto de unión disponible.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo cíclico aromático como por ejemplo sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 16 miembros, que contienen por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo de átomos de carbono. El anillo de átomos de carbono puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido a otro fragmento en cualquier punto de unión disponible.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin restricción, 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; 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 de unión específico como, por ejemplo, en pirid-2-ilo y piridazin-3-ilo, se interpretará que dichos grupos heteroarilos pueden estar unidos, por lo menos, a otro fragmento en cualquier punto de unión disponible.

Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin restricción, benzotiazolilo; benzotiazol-1-ilo; benzotiazol-2-ilo; benzotiazol-3-ilo; benzotiazol-4-ilo; benzotiazol-5-ilo; benzotiazol-6-ilo; benzotiazol-7-ilo; benzotiazolililo; benzotiazol-1-il-2-ilo; benzotiazol-1-il-3-ilo; benzotiazol-1-il-4-ilo; benzotiazol-1-il-5-ilo; benzotiazol-1-il-6-ilo; benzotiazol-1-il-7-ilo; benzotiazol-2-il-3-ilo; benzotiazol-2-il-4-ilo; benzotiazol-2-il-5-ilo; benzotiazol-2-il-6-ilo; benzotiazol-2-il-7-ilo; benzotiazol-3-il-4-ilo; benzotiazol-3-il-5-ilo; benzotiazol-3-il-6-ilo; benzotiazol-3-il-7-ilo;

benzotiazol-4-il-5-ilo; benzotiazol-4-il-6-ilo; benzotiazol-4-il-7-ilo; benzotiazol-5-il-6-ilo; benzotiazol-5-il-7-ilo;
 benzotiazol-6-il-7-ilo; benzoxazolilo; benzoxazol-2-ilo; benzoxazol-3-ilo; benzoxazol-4-ilo; benzoxazol-5-ilo;
 benzoxazol-6-ilo; benzoxazol-7-ilo; benzoxazolililo; benzoxazol-2-il-3-ilo; benzoxazol-2-il-4-ilo; benzoxazol-2-il-5-ilo;
 benzoxazol-2-il-6-ilo; benzoxazol-2-il-7-ilo; benzoxazol-3-il-4-ilo; benzoxazol-3-il-5-ilo; benzoxazol-3-il-6-ilo;
 5 benzoxazol-3-il-7-ilo; benzoxazol-4-il-5-ilo; benzoxazol-4-il-6-ilo; benzoxazol-4-il-7-ilo; benzoxazol-5-il-6-ilo;
 benzoxazol-5-il-7-ilo; benzoxazol-6-il-7-ilo; benzoxadiazolilo; benzoxadiazol-2-ilo; benzoxadiazol-3-ilo;
 benzoxadiazol-4-ilo; benzoxadiazol-5-ilo; benzoxadiazol-6-ilo; benzoxadiazol-7-ilo; benzoxadiazolililo; benzoxadiazol-
 2-il-3-ilo; benzoxadiazol-2-il-4-ilo; benzoxadiazol-2-il-5-ilo; benzoxadiazol-2-il-6-ilo; benzoxadiazol-2-il-7-ilo;
 benzoxadiazol-3-il-4-ilo; benzoxadiazol-3-il-5-ilo; benzoxadiazol-3-il-6-ilo; benzoxadiazol-3-il-7-ilo; benzoxadiazol-4-il-
 10 5-ilo; benzoxadiazol-4-il-6-ilo; benzoxadiazol-4-il-7-ilo; benzoxadiazol-5-il-6-ilo; benzoxadiazol-5-il-7-ilo;
 benzoxadiazol-6-il-7-ilo; benzotienilo; benzotien-1-ilo; benzotien-2-ilo; benzotien-3-ilo; benzotien-4-ilo; benzotien-5-
 ilo; benzotien-7-ilo; benzotien-7-ilo; benzotienililo; benzotien-1-il-2-ilo; benzotien-1-il-3-ilo; benzotien-1-il-4-ilo;
 benzotien-1-il-5-ilo; benzotien-1-il-6-ilo; benzotien-1-il-7-ilo; benzotien-2-il-3-ilo; benzotien-2-il-4-ilo; benzotien-2-il-5-
 ilo; benzotien-2-il-6-ilo; benzotien-2-il-7-ilo; benzotien-3-il-4-ilo; benzotien-3-il-5-ilo; benzotien-3-il-6-ilo; benzotien-3-il-
 15 7-ilo; benzotien-4-il-5-ilo; benzotien-4-il-6-ilo; benzotien-4-il-7-ilo; benzotien-5-il-6-ilo; benzotien-5-il-7-ilo; benzotien-6-
 il-7-ilo; quinolinilo; quinolin-1-ilo; quinolin-2-ilo; quinolin-3-ilo; quinolin-4-ilo; quinolin-5-ilo; quinolin-6-ilo; quinolin-7-ilo;
 quinolin-8-ilo; quinolinililo; quinolin-1-il-2-ilo; quinolin-1-il-3-ilo; quinolin-1-il-4-ilo; quinolin-1-il-5-ilo; quinolin-1-il-6-ilo;
 quinolin-1-il-7-ilo; quinolin-1-il-8-ilo; quinolin-2-il-3-ilo; quinolin-2-il-4-ilo; quinolin-2-il-5-ilo; quinolin-2-il-6-ilo; quinolin-
 2-il-7-ilo; quinolin-2-il-8-ilo; quinolin-3-il-4-ilo; quinolin-3-il-5-ilo; quinolin-3-il-6-ilo; quinolin-3-il-7-ilo; quinolin-3-il-8-ilo;
 20 quinolin-4-il-5-ilo; quinolin-4-il-6-ilo; quinolin-4-il-7-ilo; quinolin-4-il-8-ilo; quinolin-5-il-6-ilo; quinolin-5-il-7-ilo; quinolin-
 5-il-8-ilo; quinolin-6-il-7-ilo; quinolin-6-il-8-ilo; quinolin-7-il-8-ilo; cromenilo; cromen-2-ilo; cromen-3-ilo; cromen-4-ilo;
 cromen-5-ilo; cromen-6-ilo; cromen-7-ilo; cromen-8-ilo; cromenililo; cromen-2-il-3-ilo; cromen-2-il-4-ilo; cromen-2-il-5-
 ilo; cromen-2-il-6-ilo; cromen-2-il-7-ilo; cromen-2-il-8-ilo; cromen-3-il-4-ilo; cromen-3-il-5-ilo; cromen-3-il-6-ilo; cromen-
 3-il-7-ilo; cromen-3-il-8-ilo; cromen-4-il-5-ilo; cromen-4-il-6-ilo; cromen-4-il-7-ilo; cromen-4-il-8-ilo; cromen-5-il-6-ilo;
 25 cromen-5-il-7-ilo; cromen-5-il-8-ilo; cromen-6-il-7-ilo; cromen-6-il-8-ilo; cromen-7-il-8-ilo; indolilo; indol-1-ilo; indol-2-
 ilo; indol-3-ilo; indol-4-ilo; indol-5-ilo; indol-6-ilo; indol-7-ilo; indolililo; indol-1-il-2-ilo; indol-1-il-3-ilo; indol-1-il-4-ilo;
 indol-1-il-5-ilo; indol-1-il-6-ilo; indol-1-il-7-ilo; indol-2-il-3-ilo; indol-2-il-4-ilo; indol-2-il-5-ilo; indol-2-il-6-ilo; indol-2-il-7-
 ilo; indol-3-il-4-ilo; indol-3-il-5-ilo; indol-3-il-6-ilo; indol-3-il-7-ilo; indol-4-il-5-ilo; indol-4-il-6-ilo; indol-4-il-7-ilo; indol-5-il-
 6-ilo; indol-5-il-7-ilo; indol-6-il-7-ilo; indazolilo; indazol-1-ilo; indazol-2-ilo; indazol-3-ilo; indazol-4-ilo; indazol-5-ilo;
 30 indazol-6-ilo; indazol-7-ilo; indazolililo; indazol-1-il-2-ilo; indazol-1-il-3-ilo; indazol-1-il-4-ilo; indazol-1-il-5-ilo; indazol-1-
 il-6-ilo; indazol-1-il-7-ilo; indazol-2-il-3-ilo; indazol-2-il-4-ilo; indazol-2-il-5-ilo; indazol-2-il-6-ilo; indazol-2-il-7-ilo;
 indazol-3-il-4-ilo; indazol-3-il-5-ilo; indazol-3-il-6-ilo; indazol-3-il-7-ilo; indazol-4-il-5-ilo; indazol-4-il-6-ilo; indazol-4-il-7-
 ilo; indazol-5-il-6-ilo; indazol-5-il-7-ilo; indazol-6-il-7-ilo; isoquinolinilo; isoquinolin-1-ilo; isoquinolin-2-ilo; isoquinolin-3-
 ilo; isoquinolin-4-ilo; isoquinolin-5-ilo; isoquinolin-6-ilo; isoquinolin-7-ilo; isoquinolin-8-ilo; isoquinolinililo; isoquinolin-1-
 35 il-2-ilo; isoquinolin-1-il-3-ilo; isoquinolin-1-il-4-ilo; bencimidazolilo; isoquinolin-1-il-5-ilo; isoquinolin-1-il-6-ilo;
 isoquinolin-1-il-7-ilo; isoquinolin-1-il-8-ilo; isoquinolin-2-il-3-ilo; isoquinolin-2-il-4-ilo; isoquinolin-2-il-5-ilo; isoquinolin-2-
 il-6-ilo; isoquinolin-2-il-7-ilo; isoquinolin-2-il-8-ilo; isoquinolin-3-il-4-ilo; isoquinolin-3-il-5-ilo; isoquinolin-3-il-6-ilo;
 isoquinolin-3-il-7-ilo; isoquinolin-3-il-8-ilo; isoquinolin-4-il-5-ilo; isoquinolin-4-il-6-ilo; isoquinolin-4-il-7-ilo; isoquinolin-4-
 il-8-ilo; isoquinolin-5-il-6-ilo; isoquinolin-5-il-7-ilo; isoquinolin-5-il-8-ilo; isoquinolin-6-il-7-ilo; isoquinolin-6-il-8-ilo;
 40 isoquinolin-7-il-8-ilo; bencimidazolilo; bencimidazol-1-ilo; bencimidazol-2-ilo; bencimidazol-3-ilo; bencimidazol-4-ilo;
 bencimidazol-5-ilo; bencimidazol-6-ilo; bencimidazol-7-ilo; bencimidazolililo; bencimidazol-1-il-2-ilo; bencimidazol-1-il-
 3-ilo; bencimidazol-1-il-4-ilo; bencimidazol-1-il-5-ilo; bencimidazol-1-il-6-ilo; bencimidazol-1-il-7-ilo; bencimidazol-2-il-
 3-ilo; bencimidazol-2-il-4-ilo; bencimidazol-2-il-5-ilo; bencimidazol-2-il-6-ilo; bencimidazol-2-il-7-ilo; bencimidazol-3-il-
 4-ilo; bencimidazol-3-il-5-ilo; bencimidazol-3-il-6-ilo; bencimidazol-3-il-7-ilo; bencimidazol-4-il-5-ilo; bencimidazol-4-il-
 45 6-ilo; bencimidazol-4-il-7-ilo; bencimidazol-5-il-6-ilo; bencimidazol-5-il-7-ilo; bencimidazol-6-il-7-ilo; benzopiranilo;
 benzopiran-2-ilo; benzopiran-3-ilo; benzopiran-4-ilo; benzopiran-5-ilo; benzopiran-6-ilo; benzopiran-7-ilo; benzopiran-
 8-ilo; benzopiranililo; benzopiran-2-il-3-ilo; benzopiran-2-il-4-ilo; benzopiran-2-il-5-ilo; benzopiran-2-il-6-ilo;
 benzopiran-2-il-7-ilo; benzopiran-2-il-8-ilo; benzopiran-3-il-4-ilo; benzopiran-3-il-5-ilo; benzopiran-3-il-6-ilo;
 benzopiran-3-il-7-ilo; benzopiran-3-il-8-ilo; benzopiran-4-il-5-ilo; benzopiran-4-il-6-ilo; benzopiran-4-il-7-ilo;
 50 benzopiran-4-il-8-ilo; benzopiran-5-il-6-ilo; benzopiran-5-il-7-ilo; benzopiran-5-il-8-ilo; benzopiran-6-il-7-ilo;
 benzopiran-6-il-8-ilo; benzopiran-7-il-8-ilo; benzofurilo; benzofur-2-ilo; benzofur-3-ilo; benzofur-4-ilo; benzofur-5-ilo;
 benzofur-6-ilo; benzofur-7-ilo; benzofurililo; benzofur-2-il-3-ilo; benzofur-2-il-4-ilo; benzofur-2-il-5-ilo; benzofur-2-il-6-
 ilo; benzofur-2-il-7-ilo; benzofur-3-il-4-ilo; benzofur-3-il-5-ilo; benzofur-3-il-6-ilo; benzofur-3-il-7-ilo; benzofur-4-il-5-ilo;
 benzofur-4-il-6-ilo; benzofur-4-il-7-ilo; benzofur-5-il-6-ilo; benzofur-5-il-7-ilo; benzofur-6-il-7-ilo; benzofurazanilo;
 55 benzofurazan-1-ilo; benzofurazan-3-ilo; benzofurazan-4-ilo; benzofurazan-5-ilo; benzofurazan-6-ilo; benzofurazan-7-
 ilo; benzofurazanililo; benzofurazan-1-il-3-ilo; benzofurazan-1-il-4-ilo; benzofurazan-1-il-5-ilo; benzofurazan-1-il-6-ilo;
 benzofurazan-1-il-7-ilo; benzofurazan-3-il-4-ilo; benzofurazan-3-il-5-ilo; benzofurazan-3-il-6-ilo; benzofurazan-3-il-7-
 ilo; benzofurazan-4-il-5-ilo; benzofurazan-4-il-6-ilo; benzofurazan-4-il-7-ilo; benzofurazan-5-il-6-ilo; benzofurazan-5-il-
 7-ilo; benzofurazan-6-il-7-ilo; benzopiranilo; benzopiran-2-ilo; benzopiran-3-ilo; benzopiran-4-ilo; benzopiran-5-ilo;
 60 benzopiran-6-ilo; benzopiran-7-ilo; benzopiran-8-ilo; benzopiranililo; benzopiran-2-il-3-ilo; benzopiran-2-il-4-ilo;
 benzopiran-2-il-5-ilo; benzopiran-2-il-6-ilo; benzopiran-2-il-7-ilo; benzopiran-2-il-8-ilo; benzopiran-3-il-4-ilo;
 benzopiran-3-il-5-ilo; benzopiran-3-il-6-ilo; benzopiran-3-il-7-ilo; benzopiran-3-il-8-ilo; benzopiran-4-il-5-ilo;
 benzopiran-4-il-6-ilo; benzopiran-4-il-7-ilo; benzopiran-4-il-8-ilo; benzopiran-5-il-6-ilo; benzopiran-5-il-7-ilo;
 benzopiran-5-il-8-ilo; benzopiran-6-il-7-ilo; benzopiran-6-il-8-ilo; benzopiran-7-il-8-ilo; cinolinilo; cinolin-1-ilo; cinolin-2-
 65 ilo; cinolin-3-ilo; cinolin-4-ilo; cinolin-5-ilo; cinolin-6-ilo; cinolin-7-ilo; cinolin-8-ilo; cinolinililo; cinolin-1-il-2-ilo; cinolin-1-
 il-3-ilo; cinolin-1-il-4-ilo; cinolin-1-il-5-ilo; cinolin-1-il-6-ilo; cinolin-1-il-7-ilo; cinolin-1-il-8-ilo; cinolin-2-il-3-ilo; cinolin-2-il-

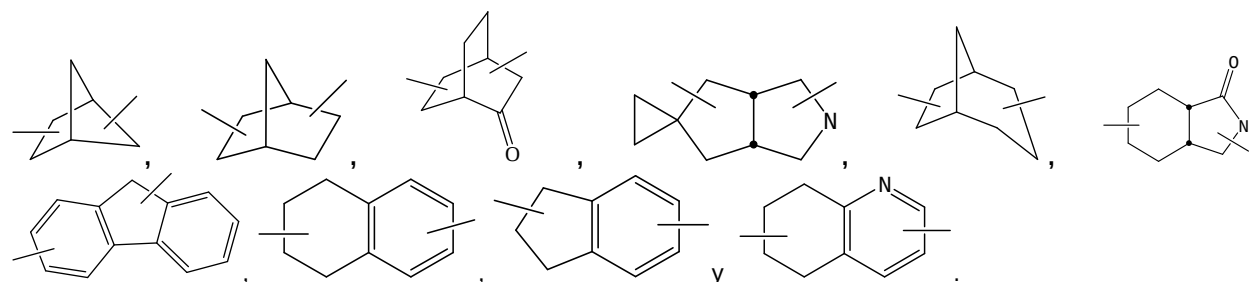
4-ilo; cinolin-2-il-5-ilo; cinolin-2-il-6-ilo; cinolin-2-il-7-ilo; cinolin-2-il-8-ilo; cinolin-3-il-4-ilo; cinolin-3-il-5-ilo; cinolin-3-il-6-ilo; cinolin-3-il-7-ilo; cinolin-3-il-8-ilo; cinolin-4-il-5-ilo; cinolin-4-il-6-ilo; cinolin-4-il-7-ilo; cinolin-4-il-8-ilo; cinolin-5-il-6-ilo; cinolin-5-il-7-ilo; cinolin-5-il-8-ilo; cinolin-6-il-7-ilo; cinolin-6-il-8-ilo; cinolin-7-il-8-ilo; quinoxalino; quinoxalin-1-ilo; quinoxalin-2-ilo; quinoxalin-3-ilo; quinoxalin-4-ilo; quinoxalin-5-ilo; quinoxalin-6-ilo; quinoxalin-7-ilo; quinoxalin-8-ilo; quinoxalinilo; quinoxalin-1-il-2-ilo; quinoxalin-1-il-3-ilo; quinoxalin-1-il-4-ilo; quinoxalin-1-il-5-ilo; quinoxalin-1-il-6-ilo; quinoxalin-1-il-7-ilo; quinoxalin-1-il-8-ilo; quinoxalin-2-il-3-ilo; quinoxalin-2-il-4-ilo; quinoxalin-2-il-5-ilo; quinoxalin-2-il-6-ilo; quinoxalin-2-il-7-ilo; quinoxalin-2-il-8-ilo; quinoxalin-3-il-4-ilo; quinoxalin-3-il-5-ilo; quinoxalin-3-il-6-ilo; quinoxalin-3-il-7-ilo; quinoxalin-3-il-8-ilo; quinoxalin-4-il-5-ilo; quinoxalin-4-il-6-ilo; quinoxalin-4-il-7-ilo; quinoxalin-4-il-8-ilo; quinoxalin-5-il-6-ilo; quinoxalin-5-il-7-ilo; quinoxalin-5-il-8-ilo; quinoxalin-6-il-7-ilo; quinoxalin-6-il-8-ilo; y quinoxalin-7-il-8-ilo. A menos que se haga referencia a un punto de unión específico como, por ejemplo, en indol-4-ilo e indol-5-il-6-ilo, se interpretará que dichos grupos heteroarilos pueden estar unidos, por lo menos, a otro fragmento en cualquier punto de unión disponible.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un heteroarilo unido a través de un alquilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un arilo unido a través de un alquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado y parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, sin restricción, 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 del anillo sustituido por un grupo carbonilo (C=O). Los cicloalquilos incluyen anillos que tienen un segundo o tercer anillo fusionados a ellos, es decir, un heterociclo, heteroarilo o arilo, siempre que en tales casos, el punto de unión se realiza en la porción cicloalquilo del sistema de anillos. El término "cicloalquilo" también incluye anillos que tienen un segundo o tercer anillo unido al anillo o sistema de anillos a la manera de un espiro. A menos que se haga referencia a un punto de unión específico, como, por ejemplo, en ciclohexen-3-il-6-ilo, cicloprop-1-il-2-ilo y ciclobuten-4-ilo, se interpretará que dichos grupos cicloalquilo pueden estar unidos, por lo menos, a otro fragmento en cualquier punto de unión disponible.

Los ejemplos de cicloalquilos que tienen un segundo o tercer anillo unido al anillo o sistema de anillos a la manera de un espiro incluyen, sin limitación, por ejemplo,



El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo unido a través de un alquilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, completamente saturado o insaturado, que es, por ejemplo un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que contiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo de átomos de carbono. Cada anillo del heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde los heteroátomos N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo N puede estar opcionalmente cuaternizado. El heterociclo puede estar unido a través del cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo.

Los ejemplos de heterociclos/heterocíclicos monocíclicos incluyen, sin limitación, por ejemplo, pirrolidinilo; pirrolidinililo; pirrolilo; pirrolililo; indolilo; indolililo; pirazolilo; pirazolililo; oxetanilo; oxetanililo; pirazolinilo; pirazolinililo; imidazolilo; imidazolililo; imidazolinilo; imidazolinililo; imidazolidinilo; imidazolidinililo; oxazolilo; oxazolililo;

oxazolidinilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; isoxazolinilo; isoxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; tiazolilo; tiadiazolilo; tiadiazolilo; tiazolidinilo; tiazolidinilo; isotiazolilo; isotiazolilo; isotiazolidinilo; isotiazolidinilo; furilo; furilo; tetrahydrofurilo; tetrahydrofurilo; tienilo; tienilo; oxadiazolilo; oxadiazolilo; piperidinilo; piperidinilo; piperazinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopiperidinilo; homopiperazinilo; homopiperazinilo; 2-oxohomopiperazinilo; 2-oxohomopiperazinilo; 2-oxopirrolidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 2-oxazepinilo; 2-oxazepinilo; azepinilo; azepinilo; 4-piperidinilo; 4-piperidinilo; piridilo; piridilo; N-oxo-piridilo; N-oxo-piridilo; pirazinilo; pirazinilo; pirimidinilo; pirimidinilo; piridazinilo; piridazinilo; tetrahidropiranilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; morfolinilo; tiamorfolinilo; tiamorfolinilo; 1,3-dioxolanilo; 1,3-dioxolanilo; tetrahydro-1,1-dioxotienilo; tetrahydro-1,1-dioxotienilo; dioxanilo; dioxanilo; isotiazolidinilo; isotiazolidinilo; tietanilo; tietanilo; tiiranilo; tiiranilo; triazinilo; triazinilo; triazolilo; y triazolilo.

Los ejemplos de heterociclos/heterocíclicos bicíclicos incluyen, sin limitación, por ejemplo, benzotiazolilo; benzotiazolilo; benzoxazolilo; benzoxazolilo; benzotienilo; benzotienilo; benzodioxolilo; benzodioxolilo; quinuclidinilo; quinuclidinilo; quinolinilo; quinolinilo; quinolinil-N-óxido; quinolinil-N-óxido; tetrahydroisoquinolinilo; tetrahydroisoquinolinilo; isoquinolinilo; isoquinolinilo; bencimidazolilo; bencimidazolilo; benzopiranilo; benzopiranilo; indolizínilo; indolizínilo; benzofurilo; benzofurilo; cromonilo; cromonilo; cumarinilo; cumarinilo; cinnolinilo; cinnolinilo; quinoxalinilo; quinoxalinilo; indazolilo; indazolilo; pirrolilpiridilo; pirrolilpiridilo; furilpiridinilo; furilpiridinilo; dihidroisoindolilo; dihidroisoindolilo; dihidroquinazolinilo; dihidroquinazolinilo; bencisotiazolilo; bencisotiazolilo; bencisoxazolilo; bencisoxazolilo; benzodiazinilo; benzodiazinilo; benzofurazanilo; benzofurazanilo; benzotipiranilo; benzotipiranilo; benzotriazolilo; benzotriazolilo; benzopirazolilo; benzopirazolilo; dihidrobenzofurilo; dihidrobenzofurilo; dihidrobenzotienilo; dihidrobenzotienilo; dihidrobenzotipiranilo; dihidrobenzotipiranilo; dihidrobenzopiranilo; dihidrobenzopiranilo; indolinilo; indolinilo; indazolilo; indazolilo; isocromanilo; isocromanilo; isoindolinilo; isoindolinilo; naftiridinilo; naftiridinilo; ftalazinilo; ftalazinilo; piperonilo; piperonilo; purinilo; purinilo; quinazolinilo; quinazolinilo; tetrahydroquinolinilo; tetrahydroquinolinilo; tienofurilo; tienofurilo; tienopiridilo; tienopiridilo; tienotienilo; y tienotienilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un cicloalquilo saturado o insaturado en donde por lo menos un carbono del anillo (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) fue reemplazado independientemente con por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

El término “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un heterocicloalquilo unido a través de un alquilo.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilos incluyen, sin limitación, por ejemplo, etenilo y alilo.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un alquenilo ciclizado.

El término “cicloalquenilalquilo” se refiere a un cicloalquenilo unido a través de un alquilo.

El término “arilalquenilo” se refiere a un arilo unido a través de un alquenilo.

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinos incluyen, sin limitación, por ejemplo, etinilo y butinilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo unido a un único halógeno o a varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilos que contienen varios halógenos incluyen, sin restricción, por ejemplo, $-\text{CHCl}_2$ y $-\text{CF}_3$.

El término “amino” usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de fórmula general $-\text{NR}^a\text{R}^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un radical de hidrocarburo.

El término “aminoalquilo” se refiere a un amino unido a través de un alquilo.

El término “alcoxi” usado solo o como un sufijo o prefijo se refiere a radicales de fórmula general $-\text{OR}^c$, en donde R^c se selecciona entre un radical de hidrocarburo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, sin restricción, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término “alcoxialquilo” se refiere a un alcoxi unido a través de un alquilo.

El término “hidroxialquilo” se refiere a un hidroxilo unido a través de un alquilo.

El término “carbonilo” se refiere a $\text{C}(=\text{O})$.

El término “alquilcarbonilo” se refiere a un alquilo unido a través de un carbonilo.

El término “carbonilalquilo” se refiere a un carbonilo unido a través de un alquilo.

El término "aminocarbonilalquilo" se refiere a un amino unido a través de un carbonilalquilo.

El término "sulfinilo" se refiere a un S(=O).

El término "alquilsulfinilo" se refiere a un alquilo unido a través de un sulfinilo.

El término "ciano" se refiere a CN.

- 5 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas sustituidas con por lo menos un sustituyente en cualquier grupo, estructura o molécula no sustituidas y posición sustituible y disponible.

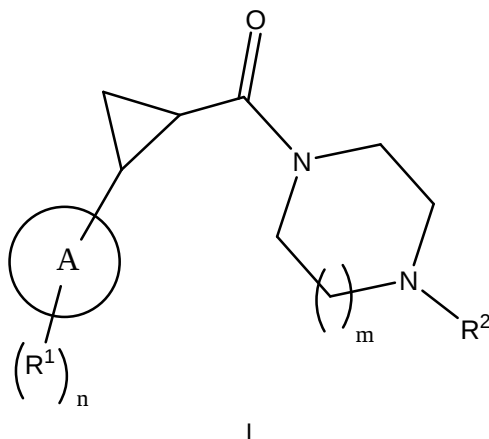
La expresión "un compuesto de la fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos" se refiere a una base libre de fórmula I, diaestereoisómeros de la base libre de fórmula I, enantiómeros de la base libre de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los diaestereoisómeros de fórmula I y/o mezclas de cualquiera de los compuestos anteriores.

La expresión "un compuesto de fórmula Ia o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o mezclas de los mismos" se refiere a una base libre de fórmula Ia, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ia y/o mezclas de cualquiera de los compuestos anteriores.

La expresión "un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables del mismo" se refiere a una base libre de fórmula Ib, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ib y/o mezclas de cualquiera de los compuestos anteriores.

La expresión "un compuesto de la fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos" se refiere a una base libre de fórmula Ic, diaestereoisómeros de la base libre de fórmula Ic, enantiómeros de la base libre de fórmula Ic, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic, sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula Ic, sales farmacéuticamente aceptables de los diaestereoisómeros de fórmula Ic y/o mezclas de cualquiera de los compuestos anteriores.

25 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:



30 en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

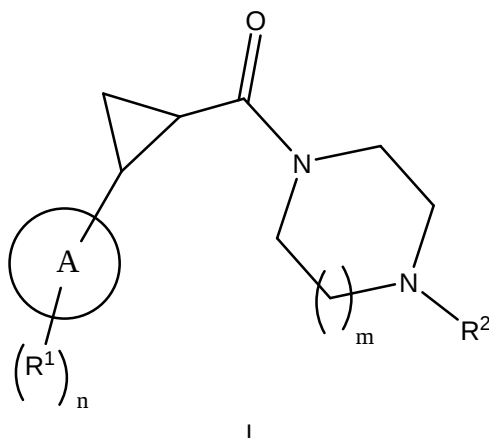
35 cada R¹ es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, cicloalqueniloC₃-C₆, alquiniloC₂-C₆, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR⁴R⁵, -NR⁶C(=O)R³, -NHS(O)₂R³, -C(=O)NR⁴R⁵, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo (-OH);

R² es cicloalquiloC₃-C₈ o alquiloC₁-C₆;

40 R³ es H, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, -NHalquiloC₁-C₆ o -N(alquiloC₁-C₆)₂ o R³ y el N del grupo -NR⁶C(=O)R³ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquiloC₁-C₆ o R⁴, R⁵ y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:



en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

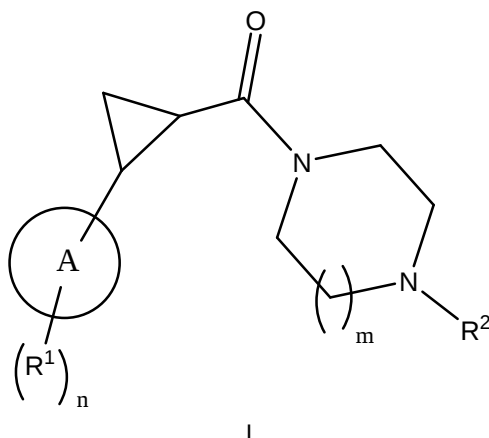
cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NHC(=O)R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ alquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NHC(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:



en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo,

aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxil ($-\text{OH}$);

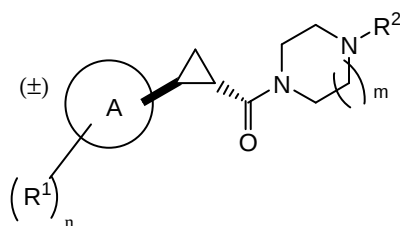
R^2 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NHalquiloC}_1\text{-C}_6$ o $-\text{N}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)_2$ o R^3 y el N del grupo $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

1. i) m es 2, R^2 no es metilo; y
2. ii) N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula Ia o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos:



Ia

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi, hidroxi, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxil ($-\text{OH}$);

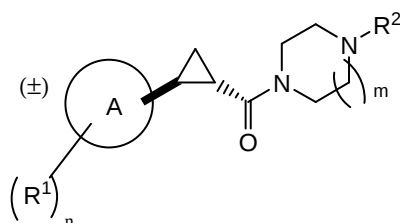
R^2 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NHalquiloC}_1\text{-C}_6$ o $-\text{N}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)_2$ o R^3 y el N del grupo $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula Ia o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos:



Ia

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

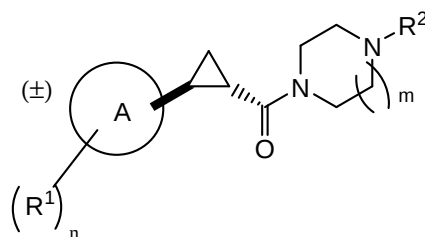
cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi, hidroxi, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxil ($-\text{OH}$);

R^2 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N\text{Halquilo}C_1-C_6$ o $-N(\text{alquilo}C_1-C_6)_2$ o R^3 y el N del grupo $-NHC(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N;

y R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula Ia o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos:



Ia

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi C_1-C_6 , aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

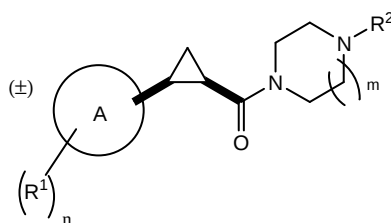
R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N\text{Halquilo}C_1-C_6$ o $-N(\text{alquilo}C_1-C_6)_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

1. i) m es 2, R^2 no es metilo; y
2. ii) N y R^5 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos:



Ib

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

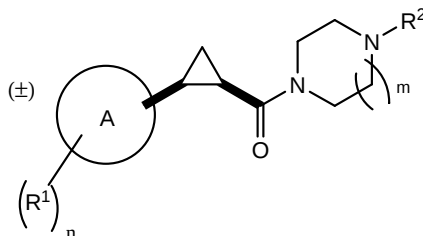
cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxi C_1-C_6 , aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N\text{Halquilo}C_1-C_6$ o $-N(\text{alquilo}C_1-C_6)_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos:



Ib

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

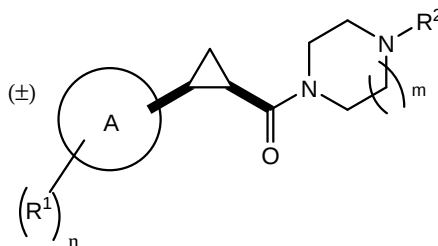
R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ halquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

1. i) m es 2, R^2 no es metilo; y

2. ii) N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ib o sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos:



Ib

en donde:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

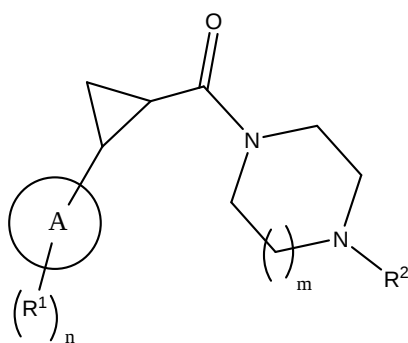
cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NHC(=O)R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ halquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NHC(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; y

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:



Ic

en donde

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

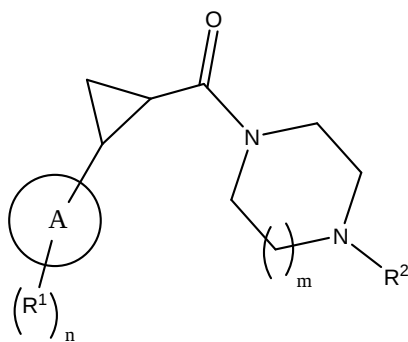
cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxil ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-NH$ alquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando N y R^3 están unidos, R^6 está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:



Ic

en donde

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxil ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-NH$ alquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N;

y

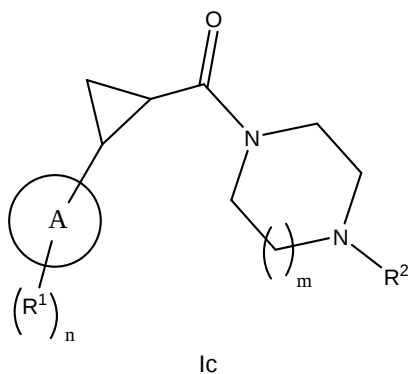
R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y

R^6 es H o está ausente; siempre que cuando

1. i) m es 2, R² no es metilo; y
2. ii) N y R³ están unidos, R⁶ está ausente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas o mezclas de los mismos:

5



en donde

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R¹ es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, cicloalquenoC₃-C₆, alquiniloC₂-C₆, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR⁴R⁵, -NHC(=O)R³, -C(=O)NR⁴R⁵, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo (-OH);

15

R² es cicloalquiloC₃-C₈ o alquiloC₁-C₆;

R³ es H, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, -NHalquiloC₁-C₆ o -N(alquiloC₁-C₆)₂ o R³ y el N del grupo -NHC(=O)R³ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

20

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquiloC₁-C₆ o R⁴, R⁵ y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

En una realización, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En otra realización, A es arilo o heteroarilo.

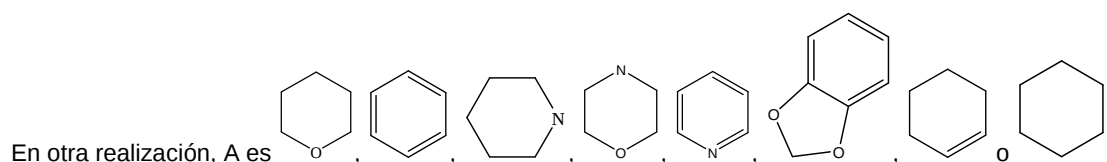
En otra realización, A es arilo.

25

En otra realización, A es heteroarilo.

En otra realización, A es cicloalquilo.

En otra realización, A es heterocicloalquilo.

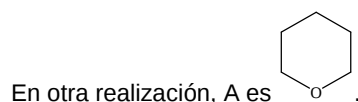


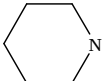
En otra realización, A es fenilo, piridinilo o pirazolilo.

30

En otra realización, A es fenilo, piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo.

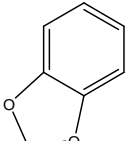
En otra realización, A es fenilo.



En otra realización, A es .

En otra realización, A es .

En otra realización, A es .

En otra realización, A es .

5 En otra realización, A es .

En otra realización, A es .

En otra realización, A es pirazolilo.

10 En otra realización, cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$).

15 En otra realización, cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfino, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$).

En otra realización, cada R^1 es independientemente H, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 , ciano, haloalquilo, halógeno, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$ o $-C(=O)NR^4R^5$.

20 En otra realización, cada R^1 es independientemente H, heteroarilo C_5-C_7 , alquilo C_1-C_3 , ciano, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$ o $-C(=O)NR^4R^5$.

En otra realización, cada R^1 es independientemente H, metilo, F, Br, 3-metilimidazolidin-2-ona, pirrolidinil-2-ona, $-NHS(O)_2R^3$, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazolilo, ciano, $-C(=O)NR^4R^5$, trifluorometilo o piperidinil-2-ona.

En otra realización, cada R^1 es independientemente H, metilo, F, Br, 3-metilimidazolidin-1-il-2-ona, pirrolidinil-2-ona, metanosulfonamido, pirrolidin-1-ilo, pirimidina-5-ilo, pirazol-4-ilo, ciano, aminocarbonilo, trifluorometilo o piperidinil-2-ona.

25 En otra realización, cada R^1 es independientemente H o metilo.

En otra realización, cada R^1 es independientemente H.

En otra realización, cada R^1 es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, cada R^1 es independientemente alquilo inferior.

En otra realización, cada R^1 es independientemente metilo.

30 En otra realización, cada R^1 es independientemente ciano.

En otra realización, cada R^1 es independientemente alquil C_1-C_6 sulfino.

En otra realización, cada R^1 es independientemente haloalquilo C_1-C_6 .

En otra realización, cada R^1 es independientemente alcoxi C_1-C_6 .

En otra realización, cada R^1 es independientemente halógeno.

En otra realización, cada R^1 es independientemente alquil C_1-C_6 carbonilo.

5 En otra realización, cada R^1 es independientemente hidroxi.

En otra realización, cada R^1 es independientemente NR^4R^5 .

En otra realización, cada R^1 es independientemente $-NR^6C(=O)R^3$.

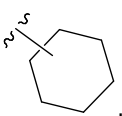
En otra realización, cada R^1 es independientemente $-C(=O)NR^4R^5$.

En otra realización, cada R^1 es independientemente $-NHS(O)_2R^3$.

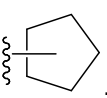
10 En otra realización, R^2 es un cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 .

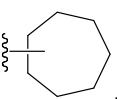
En otra realización, R^2 es un cicloalquilo C_3-C_8 .

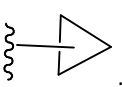
En otra realización, R^2 es un alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es .

15 En otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es un alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_4 .

20 En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, R^2 es propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En otra realización, R^2 es propilo.

En otra realización, R^2 es isopropilo.

En otra realización, R^2 es un *terc*-butilo.

25 En otra realización, R^2 es ciclopropilo.

En otra realización, R^2 es ciclobutilo.

En otra realización, R^2 es ciclopentilo.

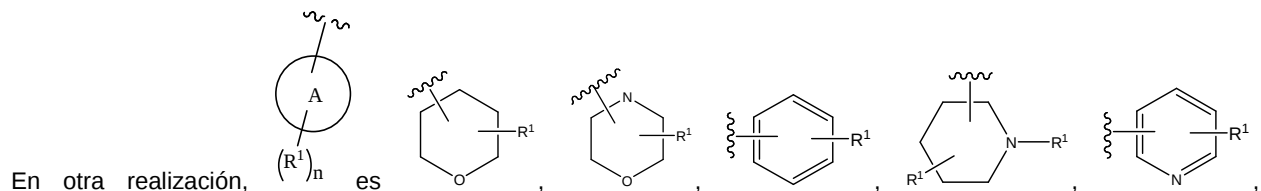
En otra realización, R^2 es ciclohexilo.

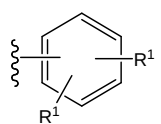
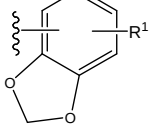
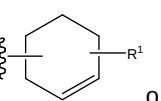
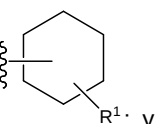
En otra realización, R^2 es cicloheptilo.

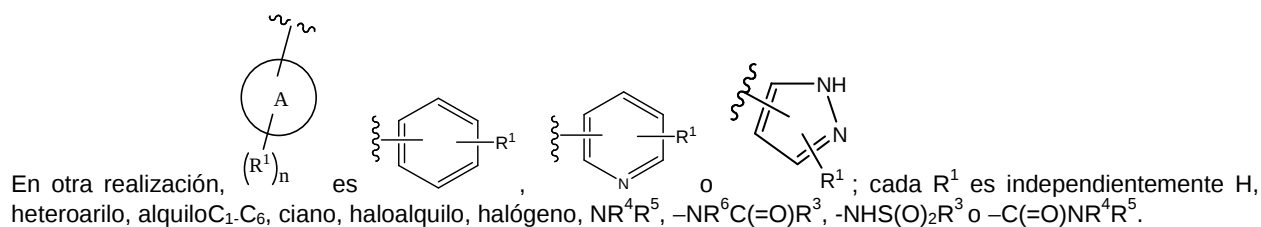
30 En otra realización, A es arilo; R^1 es H; n es 1; y R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 .

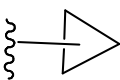
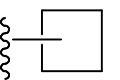
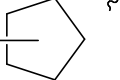
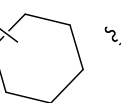
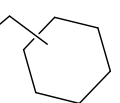
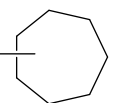
En otra realización, A es fenilo; R^1 es H; n es 1; y R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 .

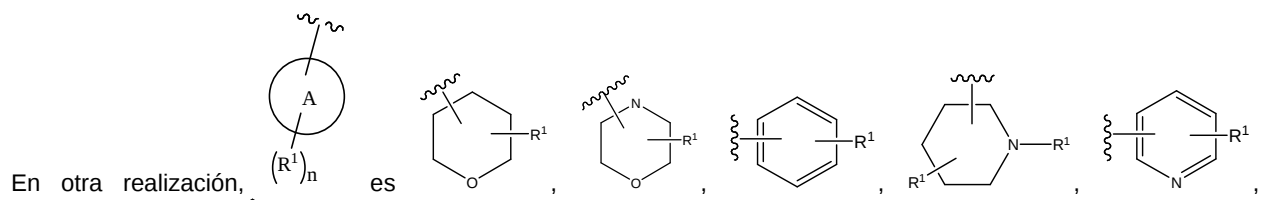
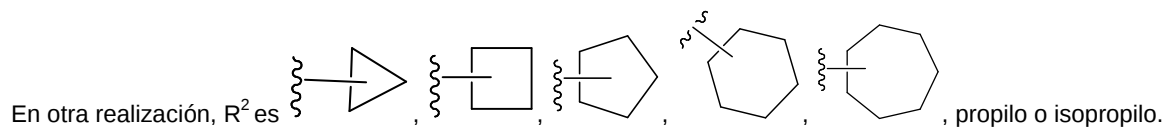
En otra realización, A es fenilo; R^1 es H; n es 1; y R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, propilo o isopropilo.

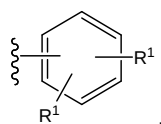
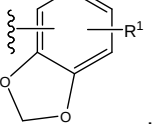
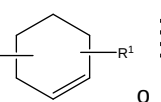
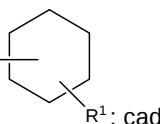
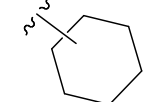
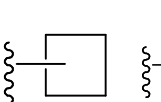
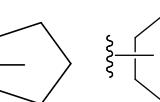
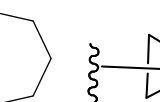
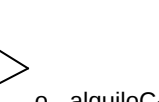


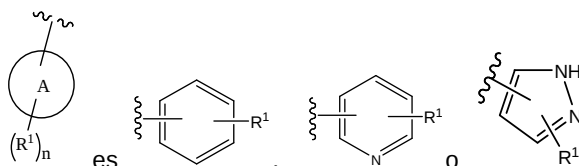
5 , ,  o ; y cada R^1 es independientemente H, alquilo inferior, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, alquil C_1-C_6 carbonilo, hidroxilo, NR^4R^5 , $-NHC(=O)R^3$ o $-C(=O)NR^4R^5$.



10 En otra realización, R^2 es , , , , ,  o alquilo C_1-C_3 ; y R^6 es un cicloalquilo C_3-C_6 .



15 , ,  o ; cada R^1 es independientemente H, alquilo inferior, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, alquil C_1-C_6 carbonilo, hidroxilo, NR^4R^5 , $-NHC(=O)R^3$ o $-C(=O)NR^4R^5$; R^2 es , , , , ,  o alquilo C_1-C_3 ; y R^6 es un cicloalquilo C_3-C_6 .



En otra realización, es , o ; cada R^1 es independientemente H, heteroarilo, alquilo C_{1-C_6} , ciano, haloalquilo, halógeno, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-NHS(O)_2R^3$ o $-C(=O)NR^4R^5$; y R^2 es propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

5 En otra realización, R^3 es H, alquilo C_{1-C_6} , alcoxi C_{1-C_6} , $-N$ Halquilo C_{1-C_6} o $-N$ (alquilo C_{1-C_6}) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NHC(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

En otra realización, R^3 es H.

En otra realización, R^3 es alquilo C_{1-C_6} .

En otra realización, R^3 es alcoxi C_{1-C_6} .

10 En otra realización, R^3 es $-N$ Halquilo C_{1-C_6} .

En otra realización, R^3 es un $-N$ (alquilo C_{1-C_6}) $_2$.

En otra realización, R^6 está ausente y el R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

15 En otra realización, R^1 es $-NR^6C(=O)R^3$, R^3 es $-N$ (alquilo C_{1-C_6}) $_2$ o alquilo C_{1-C_6} , R^6 está ausente y el N y R^3 del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

En otra realización, R^1 es $-NR^6C(=O)R^3$, R^3 es $-N$ (alquilo C_{1-C_3}) $_2$ o alquilo C_{3-C_4} , R^6 está ausente y el N y R^3 del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

20 En otra realización, R^1 es $-NR^6C(=O)R^3$, R^3 es $-N$ (alquilo C_{1-C_3}) $_2$ o alquilo C_{3-C_4} , R^6 está ausente y el N y R^3 del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman 3-metilimidazolidin-1-il-2-ona, pirrolidinil-2-ona o piperidinil-2-ona.

En otra realización, R^1 es $-NHS(O)_2R^3$ y R^3 es alquilo C_{1-C_6} .

En otra realización, R^1 es $-NHS(O)_2R^3$ y R^3 es alquilo C_{1-C_3} .

25 En otra realización, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-C_6} o R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

En otra realización, R^4 es H.

En otra realización, R^4 es alquilo C_{1-C_6} .

En otra realización, R^5 es H.

30 En otra realización, R^5 es alquilo C_{1-C_6} .

En otra realización, R^6 es H.

En otra realización, R^6 está ausente.

En otra realización, R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

35 En otra realización, R^1 es NR^4R^5 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-4} y R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

En otra realización, R^1 es NR^4R^5 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-4} y R^4 , R^5 y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N.

40 En otra realización, R^1 es $-C(=O)NR^4R^5$, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H.

En otra realización, n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

En otra realización, n es 1.

En otra realización, n es 2.

En otra realización, n es 3.

5 En otra realización, n es 4.

En otra realización, n es 5.

En otra realización, m es 1 ó 2.

En otra realización, m es 1 ó 2 con la condición de que cuando m es 2, R² no es metilo.

En otra realización, m es 1.

10 En otra realización, m es 2.

En otra realización, m es 2 con la condición de que R² no es metilo.

En otra realización, n es 1 y m es 1.

En otra realización, n es 1 y m es 2.

En otra realización, n es 1 y m es 2 con la condición de que R² no es metilo.

15 En otra realización, n es 2 y m es 1.

En otra realización, n es 2 y m es 2.

En otra realización, A es arilo o heteroarilo, R¹ es independientemente H, heteroarilo, alquiloC₁-C₆, ciano, haloalquilo, halógeno, NR⁴R⁵, -NR⁶C(=O)R³, -NHS(O)₂R³ o -C(=O)NR⁴R⁵, n es 1, m es 1, R² es cicloalquiloC₃-C₈ o alquiloC₁-C₆, R³ es -N(alquiloC₁-C₆)₂ o alquiloC₁-C₆, o el N y el R³ del grupo -NR⁶C(=O)R³ forman juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquiloC₁₋₄, o R⁴, R⁵ y el N al que están unidos, forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N; y R⁶ es H o está ausente, con la condición de que cuando R³ y N se unen, R⁶ está ausente.

En otra realización, A es arilo, R¹ es H o alquiloC₁-C₆, n es 1, m es 2 y R² es cicloalquiloC₃-C₈ o alquiloC₁-C₆.

25 En otra realización, A es arilo, R¹ es H o alquiloC₁-C₆, n es 1, m es 2 y R² es cicloalquiloC₃-C₈ o alquiloC₁-C₆ con la condición de que R² no es metilo.

Otra realización está dirigida, por lo menos, a un compuesto seleccionado entre: *trans*-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(2-fenilciclopropil)-(4-propilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-(4-ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(4-*tert*-butilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-(2-(4-fluorofenil)ciclopropil)-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-(2-(4-fluorofenil)ciclopropil)-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 1; *trans*-(2-(4-fluorofenil)ciclopropil)-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 2; *trans*-(2-(4-bromofenil)ciclopropil)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona; (1S, 2S)-(2-(4-bromofenil)ciclopropil)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona; (1R, 2R)-(2-(4-bromofenil)ciclopropil)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-1-{4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona; *trans*-1-{4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}pirrolidin-2-ona; *trans*-N-{4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metanosulfonamida; *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]metanona; *trans*-(2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo; *trans*-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo, enantiómero 1; *trans*-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo, enantiómero 2; (4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(1S, 2S)-2-fenilciclopropil]metanona; (4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(1R, 2R)-2-fenilciclopropil]metanona; *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropil)metanona; *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metanona; *trans*-(2-(3-bromofenil)ciclopropil)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-3-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo; *trans*-N-{3-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metanosulfonamida; *trans*-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 1; *trans*-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 2; 3-(*trans*-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida; *trans*-1-(3-(2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona; *trans*-1-(3-(2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-

ona; 3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona, enantiómero 1; 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona, enantiómero 2; 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona, enantiómero 1; 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona, enantiómero 2; 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida; 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; y (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclopropil)metanona; (4-ciclobutilpiperazin-1-il)((1*S*,2*S*)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropil) metanona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.

Otra realización esta dirigida por lo menos a un compuesto seleccionado entre: *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona; (4-ciclobutilpiperazin-1-il)((1*S*, 2*S*)-2-fenilciclopropil)metanona; *trans*-N-{4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metanosulfonamida; *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metanona; 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida; *trans*-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona; *trans*-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 1; *trans*-3-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo; *trans*-1-(3-(2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona; *trans*-N-{3-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metanosulfonamida; 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona, enantiómero 1; y 1-(3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona, enantiómero 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos.

Se comprenderá que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención podrán existir y aislarse como formas enantioméricas o diaestereoisoméricas o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diaestereoisómero o racemato de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic, o mezclas de los mismos. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, 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 anteriormente en la presente.

Se comprenderá también que determinados compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo, isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic. Se comprenderá también que la presente invención abarca los tautómeros de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic.

Se comprenderá también que algunos compuestos de la invención pueden existir en forma solvatada, por ejemplo, hidratada y en forma no solvatada. Se comprenderá también que la presente invención abarca todas las formas solvatadas de los de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic.

Los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic también pueden formar sales. Por lo tanto, cuando en la presente se hace referencia a un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic, dicha referencia incluye, a menos que se indique lo contrario, las sales del mismo. En una realización, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic forman sales que, por ejemplo, se pueden utilizar para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic.

Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib y/o Ic se pueden obtener mediante procedimientos estándares ampliamente conocidos en la técnica. Estos procedimientos estándares incluyen, sin restricción, por ejemplo, la reacción de un compuesto lo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina alquílica, con un ácido apropiado como, por ejemplo, HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También se puede obtener la correspondiente sal de metal alcalino (como sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (como calcio) si se trata un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia y/o Ib que tenga un protón ácido apropiado como, por ejemplo, un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (como por ejemplo un etóxido o metóxido) o una amina orgánica básica adecuada (como, por ejemplo, colina o meglumina) en medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

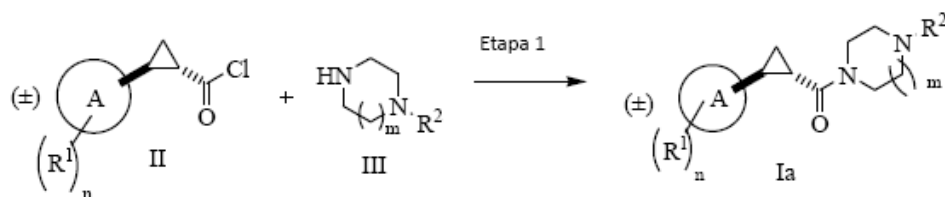
En una realización, un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib y/o Ic se puede convertir en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición ácida como por ejemplo hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

En general, los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic se pueden preparar de conformidad con los siguientes Esquemas y el conocimiento general del experto en la materia y/o de conformidad con los métodos establecidos en los Ejemplos que se proporcionan a continuación. El experto en la materia puede seleccionar fácilmente los

solventes, las temperaturas, las presiones y demás condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o el experto en la materia puede prepararlos fácilmente. En la preparación de los compuestos se pueden usar técnicas combinadas donde por ejemplo los intermediarios poseen grupos apropiados para estas técnicas.

- 5 El término "grupo protector de amino" se refiere a fragmentos conocidos en la materia capaces de unirse a un grupo amino y evitar que el grupo amino tome parte en las reacciones que tienen lugar en el resto de la molécula a la que está unida el grupo amino. Los grupos protectores de amino incluyen sin restricción, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.^a edición, John Wiley & Sons, 1981. El grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector tipo uretano (también llamado grupo protector carbamato), que incluye sin restricción, por ejemplo, grupos arilalquiloxycarbonilo como por ejemplo benciloxycarbonilo; y grupos alcóxicarbonilo como por ejemplo metoxycarbonilo y terc-butoxicarbonilo. Habitualmente, el grupo protector de amino es el terc-butoxicarbonilo.

Esquema 1

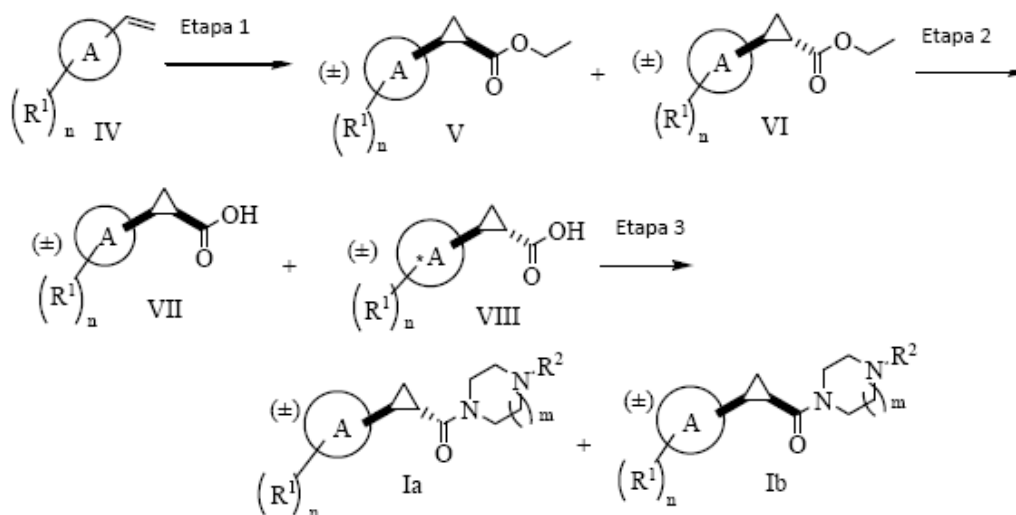


- 15 en donde A es fenilo y R^1 , R^2 , m y n son como se definió anteriormente.

Etapa 1

- Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula Ia tratando un cloruro ácido apropiado de conformidad con la fórmula II, como, por ejemplo, el cloruro de trans-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo disponible comercialmente, y una amina secundaria cíclica funcionalizada apropiada, como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula 1H y una base apropiada, como, por ejemplo, trietilamina en un solvente apropiado, como, por ejemplo, diclorometano.

Esquema 2



en donde A es fenilo y R^1 , R^2 , m y n son como se definió anteriormente.

- 25 Etapa 1

- Los compuestos de conformidad con las fórmulas V y VI se pueden obtener tratando un compuesto de conformidad con la fórmula IV, generalmente disponible comercialmente, como, por ejemplo, el comercializado por Aldrich, con un reactivo ciclopropanante apropiadamente sustituido, como, por ejemplo, diazoacetato de etilo en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado, como, por ejemplo, tetrakis(aceto)dirodio(II), en un solvente apropiado, como, por ejemplo, tolueno.

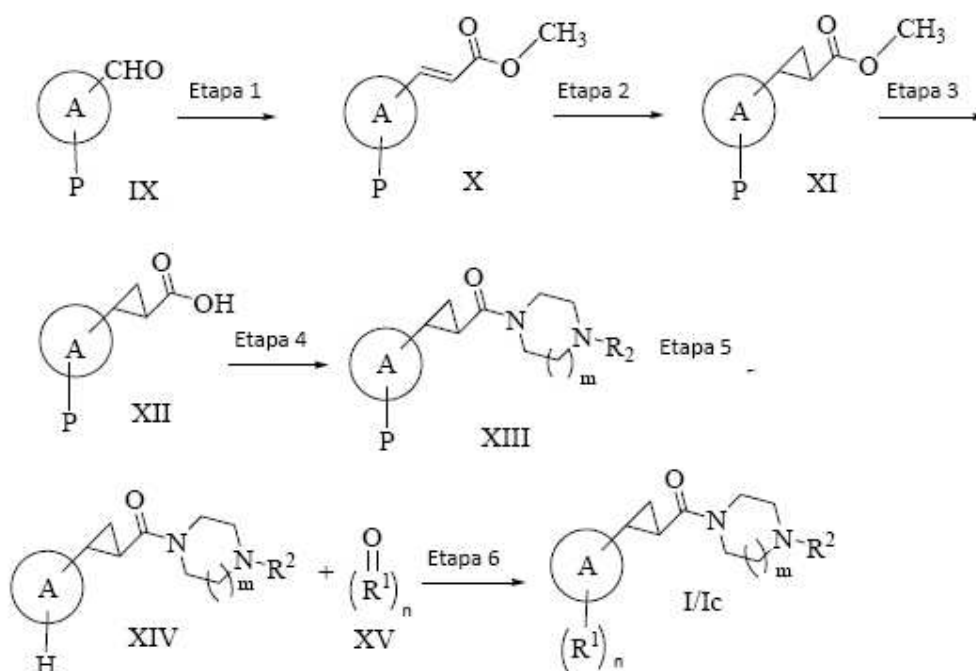
Etapa 2

Los compuestos de conformidad con las fórmulas VII y VIII se pueden obtener hidrolizando compuestos de conformidad con las fórmulas V y VI al correspondiente ácido carboxílico en condiciones estándares, por ejemplo, hidróxido de litio en tetrahidrofurano/metanol/agua; seguido de acidificación con un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1N.

Etapa 3

Los compuestos de conformidad con las fórmulas Ia y Ib se pueden obtener tratando los compuestos de conformidad con las fórmulas VII y VIII con un reactivo de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio, con una base apropiada como, por ejemplo, N-etildisopropilamina, y tratando luego con una amina secundaria cíclica funcionalizada apropiadamente como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula III en un solvente apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Esquema 3



en donde P es un grupo protector de amina; A es un heterocicloalquilo que tiene por lo menos un nitrógeno; n es 1; y R^1 , R^2 y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula X tratando un alquilfosfonato apropiadamente sustituido como, por ejemplo, trimetilfosfonatoacetato, y una base apropiada, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, seguido de la adición de un aldehído adecuadamente protegido de conformidad con la fórmula IX, generalmente disponible comercialmente, como, por ejemplo, el comercializado por Aldrich.

Etapa 2

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XI tratando un reactivo ciclopropanante apropiado como, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, y una base apropiada, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, seguido de la adición de un compuesto de conformidad con la fórmula X.

Etapa 3

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XII hidrolizando un compuesto de conformidad con la fórmula XI al correspondiente ácido carboxílico en condiciones estándares, por ejemplo, hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua; seguido de acidificación con un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1N.

Etapa 4

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XIII tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XII con un reactivo de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio, con una base apropiada como, por ejemplo, N-etildisopropilamina, y tratando luego con una amina secundaria cíclica funcionalizada apropiadamente como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula III en un solvente apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

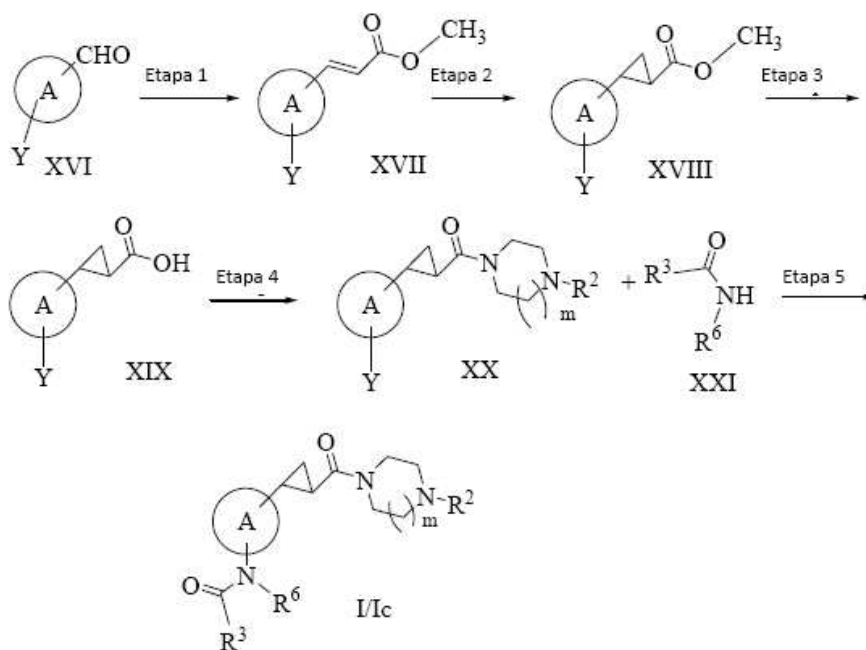
Etapa 5

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XIV tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XIII con un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Etapa 6

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I/Ic tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XIV con un aldehído o una cetona apropiadamente funcionalizados, como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula XV, en presencia de un reactivo borohidruro apropiado como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético, en presencia de un solvente apropiado, por ejemplo, etanol, a temperaturas elevadas.

Esquema 4



en donde A es arilo; Y es halógeno o trifluorometanosulfonato; y R^2 , R^3 , R^6 y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XVII tratando un alquilfosfonato apropiadamente sustituido como, por ejemplo, trimetilfosfonatoacetato, y una base apropiada, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, seguido de la adición de un compuesto de conformidad con la fórmula XVI, generalmente disponible comercialmente, como, por ejemplo, el comercializado por Aldrich.

Etapa 2

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XVIII tratando un reactivo ciclopropanante apropiado como, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, y una base apropiada, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, seguido de la adición de un compuesto de conformidad con la fórmula XVII.

Etapa 3

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XIX hidrolizando un compuesto de conformidad con la fórmula XVIII al correspondiente ácido carboxílico en condiciones estándares, por ejemplo, hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua; seguido de acidificación con un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico IN.

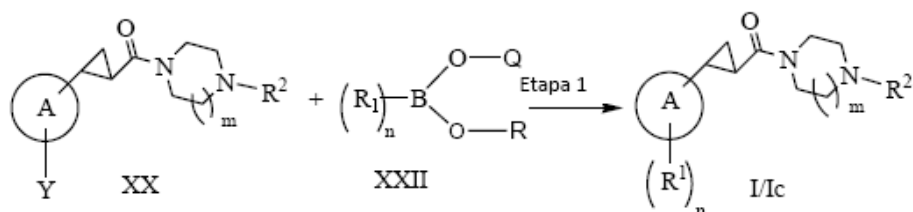
5 Etapa 4

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XX tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XIX con un reactivo de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio, con una base apropiada como, por ejemplo, N-etildiisopropilamina, y tratando luego con una amina secundaria cíclica funcionalizada apropiadamente como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula III en un solvente apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Etapa 5

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I/Ic tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XX con un compuesto apropiadamente sustituido como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula XXI, en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado como, por ejemplo, yoduro de cobre(I), con un ligando apropiado como por ejemplo N,N-dimetiletildiamina, con una base apropiada como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un solvente apropiado como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a temperatura elevada.

Esquema 5

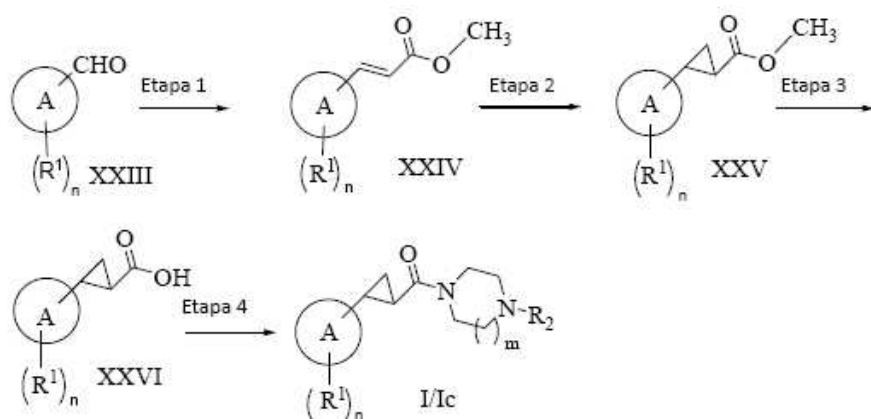


20 en donde A es arilo o heteroarilo; Y es halógeno o trifluorometanosulfonato; Q y R son cada uno independientemente H; alquilo_{C1-C6}; -C(=O)R', en donde R' es un alquilo; o Q y R son ambos isopropilo y Q y R junto con los oxígenos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros; cada R¹ es independientemente arilo, heteroarilo, alqueno_{C2-C6}, cicloalqueno_{C3-C6} o arilalqueno; n es 1; y R² y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

25 Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I/Ic tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XX con un ácido borónico sustituido apropiadamente de conformidad con la fórmula XXII como, por ejemplo, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol, en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado, como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), con una base apropiada como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un sistema de solventes apropiado como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua, a una temperatura elevada.

Esquema 6



en donde A es arilo, heteroarilo o cicloalquilo; n es 1; y R^1 , R^2 y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XXIV tratando un alquifosfonato apropiadamente sustituido como, por ejemplo, trimetilfosfonatoacetato, y una base apropiada, por ejemplo, hidruro de sodio, en un solvente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, seguido de la adición de un aldehído adecuadamente sustituido de conformidad con la fórmula XXIII, generalmente disponible comercialmente, como, por ejemplo, el comercializado por Aldrich.

Etapa 2

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XXV tratando un reactivo ciclopropanante apropiado como, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, y una base apropiada, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido, seguido de la adición de un compuesto de conformidad con la fórmula XXIV.

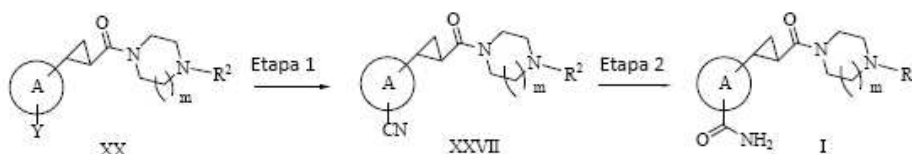
Etapa 3

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XXVI hidrolizando un compuesto de conformidad con la fórmula XXV al correspondiente ácido carboxílico en condiciones estándares, por ejemplo, hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua; seguido de acidificación con un ácido apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1N.

Etapa 4

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I/Ic tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XXVI con un reactivo de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N'-tetrametiluronio, con una base apropiada como, por ejemplo, N-etildiisopropilamina, y tratando luego con una amina secundaria cíclica funcionalizada apropiadamente como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula III en un solvente apropiado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Esquema 7



en donde A es arilo; Y es halógeno o trifluorometanosulfonato; y R^2 y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

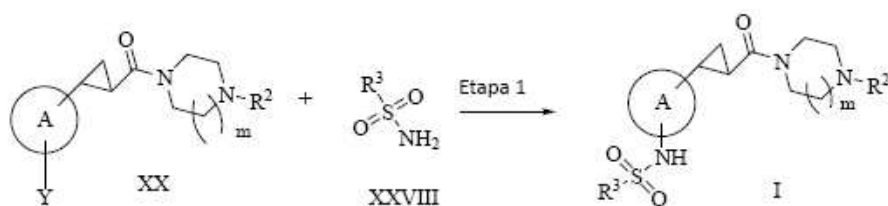
Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula XXVII tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XX con un reactivo organometálico como, por ejemplo, cianuro de zinc(II), en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado, como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), en un sistema de solventes apropiados, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, a temperatura elevada.

Etapa 2

Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I hidrolizando un compuesto de conformidad con la fórmula XXVII a la amida correspondiente, con un catalizador metálico como, por ejemplo, hidrido de (ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)] platino (II), en un sistema de solventes apropiado, como, por ejemplo, etanol/agua.

De manera alternativa, se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I calentando un compuesto de conformidad con la fórmula XXVII en presencia de una base fuerte, como, por ejemplo, hidróxido de potasio, en un alcohol, como, por ejemplo, terc-butanol.

Esquema 8



en donde A es arilo; Y es halógeno o trifluorometanosulfonato; y R^2 , R^3 y m son como se definió anteriormente.

Etapa 1

5 Se puede obtener un compuesto de conformidad con la fórmula I tratando un compuesto de conformidad con la fórmula XX con un compuesto apropiadamente sustituido como, por ejemplo, un compuesto de conformidad con la fórmula XXVIII, en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado como, por ejemplo, yoduro de cobre(I), con un ligando apropiado como por ejemplo N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina, con una base apropiada como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un solvente apropiado como, por ejemplo, 1,4-dioxano, a temperatura elevada.

10 En otro aspecto, la invención describe por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic (o diaestereoisómeros, enantiómeros o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ic, o diaestereoisómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos) para su uso en el tratamiento de un trastorno en donde modular el receptor H3 de la histamina es beneficioso. El uso comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho
15 tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic o diaestereoisómeros o enantiómeros del mismo, o sales de fórmula Ic farmacéuticamente aceptables, o diaestereoisómeros o enantiómeros de las mismas, o mezclas de los mismos.

Se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic para tratar una amplia variedad de dolencias o trastornos en donde la interacción con el receptor H3 de la histamina es beneficiosa. Por lo menos un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede, por ejemplo, ser útil para tratar enfermedades del sistema
20 nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal o el sistema endocrino.

En una realización, por lo menos un compuesto de fórmula I modula por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ia modula por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ib modula por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ic modula por lo menos un receptor H3 de la histamina.

25 Como se usa en la presente, los términos "modulan", "modula", "modular" o "modulación" se refieren, por ejemplo, a la activación (por ej., actividad agonista) o inhibición (por ej., actividad antagonista y agonista inversa) de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En una realización, por lo menos un compuesto de fórmula I es un agonista inverso de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

30 En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ia es un agonista inverso de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ib es un agonista inverso de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

35 En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ic es un agonista inverso de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I es un agonista de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ia es un agonista de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

40 En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ib es un agonista de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula Ic es un agonista de por lo menos un receptor H3 de la histamina.

Otra realización proporciona por los menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib o Ic para su uso en el tratamiento de un trastorno en donde modular la función de por lo menos un receptor H3 de la histamina es beneficioso. El uso comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic.

- 5 En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic como medicamento.

Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar por lo menos un trastorno autoinmunitario. Los ejemplos de trastornos autoinmunitarios incluyen, sin restricción, artritis, injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, enfermedades colagénicas, diferentes alergias, tumores y virus.

Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar por lo menos un trastorno psiquiátrico. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos incluyen, sin restricción, trastornos psicóticos y de esquizofrenia como, por ejemplo, trastornos psicoafectivos, trastornos de delirios, trastornos psicóticos breves, trastorno psicótico compartido y trastornos psicóticos debido a enfermedad; demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad como, por ejemplo, trastornos de pánico sin agorafobia, trastornos de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastornos de pánico, fobias específicas, fobia social, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos relacionados con el estrés, trastornos de estrés post-traumático, trastornos de estrés agudo, trastornos de ansiedad generalizada y trastornos de ansiedad generalizada debido a enfermedad; trastornos de cambio de humor como, por ejemplo, a) trastornos de depresión (incluidos sin restricción, por ejemplo, trastornos de depresión grave y trastornos distímicos), b) depresión bipolar y/o manías por bipolaridad como, por ejemplo, bipolar I (que incluye, pero no se limita a quienes tienen episodios maniáticos, depresivos o maniaco depresivos) y bipolar II, c) ciclotimia; y d) trastornos de humor debido a enfermedad; trastornos del sueño como, por ejemplo, narcolepsia; trastornos diagnosticados usualmente por primera vez en el período de lactancia, la infancia o la adolescencia, incluidos sin restricción, por ejemplo, retraso mental, síndrome de Down, trastornos de aprendizaje, trastornos motores, trastornos de comunicación, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos de conducta y déficit de atención, trastornos de alimentación en la lactancia o infancia temprana, tics, trastornos de eliminación; trastornos relacionados con fármacos y drogas incluidos, sin limitación, por ejemplo, drogodependencia, fármacodependencia, drogadicción, trastornos de intoxicación, de abstinencia, alcoholismo, trastornos relacionados con el consumo de anfetaminas, cafeína, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opio; trastornos relacionados con las fenciclidinas y trastornos relacionados con sedantes, somníferos o ansiolíticos; trastornos de conducta y déficit de atención; trastornos de alimentación, como, por ejemplo, obesidad; trastornos de personalidad, incluidos sin limitación, por ejemplo, trastornos de personalidad obsesiva-compulsiva; trastornos de control de impulsos; trastornos relacionados con tics, incluidos, sin limitación, por ejemplo, síndrome de Tourette, trastorno de tic vocal o motor crónico; y trastorno de tic pasajero.

- 35 Por lo menos uno de los trastornos psiquiátricos anteriores se define en, por ejemplo, American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición, revisión de texto, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil i) para tratar la obesidad o el sobrepeso (por ej., fomentar la pérdida de peso y su mantenimiento), trastornos de alimentación (por ej., anorexia, bulimia, ingesta compulsiva), y/o de deseo compulsivo (por drogas, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente apetitoso o alimentos prescindible); ii) para evitar ganar peso (por ej., debido a medicamentos o como consecuencia de dejar de fumar) y/o iii) para modular el apetito y/o la saciedad.

Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser adecuado para tratar la obesidad al reducir el apetito y el peso y/o mantener la reducción de peso y evitar que se gane peso nuevamente.

- 45 Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede usarse para prevenir o revertir el aumento de peso inducido por medicamentos, por ej. aumento de peso causado por tratamientos con antipsicóticos (neurolepticos); y/o aumento de peso asociado con el dejar de fumar.

Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar por lo menos un trastorno neurodegenerativo. Los ejemplos de trastorno neurodegenerativos incluyen, sin restricción, enfermedad de Alzheimer (AD); demencia, que incluye, sin restricción, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por el VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de las neuronas motoras (MND), demencia frontotemporal tipo enfermedad de Parkinson (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y prionosis; déficit cognitivo en la esquizofrenia (CDS); deficiencia cognitiva leve (MCI); amnesia relacionada con la edad (AAMI); deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD); deterioro cognitivo sin demencia (CIND); esclerosis múltiple; enfermedad de Parkinson (PD); parkinsonismo postencefálico; enfermedad de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); enfermedades de las neuronas motoras (MND); atrofia de múltiples sistemas (MSA); degeneración corticobasal;

paresia supranuclear progresiva; síndrome de Guillain-Barré (GBS); y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

- 5 Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar por lo menos, un trastorno neuroinflamatorio, inclusive, sin restricción, por ejemplo, esclerosis múltiple (MS), que incluye por ejemplo, sin limitación, esclerosis múltiple remitente recidivante (RRMS), esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS) y esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS); enfermedad de Parkinson; atrofia de múltiples sistemas (MSA); degeneración corticobasal; paresia supranuclear progresiva; síndrome de Guillain-Barré (GBS); y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- 10 Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar por lo menos un trastorno de conducta y déficit de atención. Los ejemplos de trastornos de conducta y de déficit de atención incluyen, sin restricción, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastornos afectivos.
- 15 Por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib o Ic puede ser útil para tratar el dolor; trastornos de dolor agudo y crónico, inclusive, sin limitación, por ejemplo, dolor generalizado, dolor localizado, dolor nociceptivo, dolor por inflamación, dolor neuropático periférico y central, dolor neurogénico periférico y central, neuralgia periférica y central, lumbalgia, dolor post-operatorio, dolor visceral y pélvico, alodinia; anestesia dolorosa; causalgia; disestesia; fibromialgia; hiperalgesia; hiperestesia; hiperpatia; dolor isquémico; cialgia; dolor relacionado con la cistitis incluido sin limitación, cistitis intersticial; dolor por esclerosis múltiple; dolor por artritis; dolor por osteoartritis; dolor por artritis reumatoide; y dolor por cáncer.
- 20 En una realización, por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I puede usarse para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta y/o trastornos de dolor descritos anteriormente.
- 25 En otra realización, por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ia puede usarse para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta y/o trastornos de dolor descritos anteriormente.
- 30 En otra realización, por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib puede usarse para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta y/o trastornos de dolor descritos anteriormente.
- 35 En otra realización, por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic puede usarse para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta y/o trastornos de dolor descritos anteriormente.
- 40 En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.
- 45 En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ia para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.
- 50 En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.
- En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad y enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

- 5 En otra realización, se puede usar por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para fabricar un medicamento para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula I para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

- 10 Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ia para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

- 15 Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ib para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

- 20 Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula I para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ia para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ib para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

- 25 Otra realización proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para tratar por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta, y/o trastorno de dolor en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

- 30 Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ia para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta, y/o trastorno de dolor en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ia.

- 35 Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta, y/o trastorno de dolor en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib.

- 40 Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno autoinmunitario, trastorno psiquiátrico, trastorno de obesidad, trastorno de alimentación, trastorno de deseo compulsivo, trastorno neurodegenerativo, trastorno neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y conducta, y/o trastorno de dolor en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic.

- 45 Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer en un animal de

Otra realización proporciona por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic para su uso en el tratamiento de un trastorno de dolor en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic.

- 5 En una realización, el animal de sangre caliente es un mamífero, incluso por ejemplo, sin restricción, seres humanos y animales domésticos como, por ejemplo, perros, gatos y caballos.

En otra realización, el animal de sangre caliente es un ser humano.

Otra realización proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula I en tratamientos.

Otra realización proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula Ia en tratamientos.

- 10 Otra realización proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula Ib en tratamientos.

Otra realización proporciona el uso de un compuesto de conformidad con la fórmula Ic en tratamientos.

Otra realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib o Ic en la fabricación de un medicamento para tratamientos.

- 15 Como se usa en la presente, "tratamiento" también incluye "profilaxis" a menos que específicamente se indique lo contrario.

En otra realización, se puede administrar un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic, o una composición o formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic de forma conjunta, simultánea, secuencial o separadamente con por lo menos otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado entre los siguientes:

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

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

- 30 (iii) ansiolíticos como, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas y barbitúricos 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, quazepam, reclazepam, suriclona, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- 35 (iv) anticonvulsivos como, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina, topiramato, fenitoina, etosuximida y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- 40 (v) fármacos para la enfermedad de Alzheimer como, por ejemplo, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- (vi) fármacos para la enfermedad de Parkinson y para el tratamiento de síntomas extrapiramidales como, por ejemplo, levodopa, carbidopa, amantadina, pramipexol, ropinirol, pergolida, cabergolina, apomorfina, bromocriptina, inhibidores de MAOB (es decir, selegina y rasagilina), inhibidores de COMT (es decir, entacapona y tolcapona),
45 inhibidores de alfa-2, anticolinérgicos (es decir, bengtropina, biperiden, orfenadrina, prociclidina y trihexifenidil), inhibidores de la reabsorción de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores del óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- 50 (vii) fármacos para la migraña como, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- (viii) fármacos para la apoplejía como, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 5 (ix) fármacos para la incontinencia urinaria como, por ejemplo, darafenacina, diciclomina, falvoxato, imipramina, desipramina, oxibutinina, propiverina, propantetina, robalzotán, solifenacina, alfazosina, doxazosina, terazosina, tolterodina y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (x) fármacos para los dolores neuropáticos como, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablin y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 10 (xi) fármacos para los dolores nociceptivos como, por ejemplo, celecoxib, codeína, diclofenac, etoricoxib, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levo-alfa-acetilmetadol, loxoprofeno, lumiracoxib, meperidina, metadona, morfina, naproxeno, oxicodona, paracetamol, propoxifeno, rofecoxib, sufentanilo, valdecoxib y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 15 (xii) fármacos para el insomnio y sedantes hipnóticos como, por ejemplo, agomelatina, alobarbitol, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbitol, capurida, hidrato de cloral, clonazepam, clorazepato, cloperidona, cloretato, dexclamol, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, flurazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, midazolam, nisobamato, pagoclon, pentobarbital, 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;
- 20 (xiii) estabilizadores del humor como, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, oxycarbazepina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 25 (xiv) fármacos para la obesidad como, por ejemplo, fármacos que afectan el gasto energético, la glucólisis, gluconeogenesis, glucogenolisis, lipólisis, lipogénesis, absorción de grasas, eliminación de grasas, el hambre y/o la saciedad y/o los mecanismos de deseos compulsivos, apetito/motivación, ingesta de alimentos y motilidad G-I; dietas muy bajas en calorías (VLCD); y dietas bajas en calorías (LCD);
- 30 (xv) medicamentos útiles para tratar trastornos asociados con la obesidad como, por ejemplo, biguanidas, insulina (análogos de insulina sintética) y antihiperlipémicos orales (éstos se dividen en reguladores de la glucosa prandial e inhibidores de la alfa-glucosidasa), moduladores PPAR como, por ejemplo, agonistas PPAR alfa y/o gamma; sulfonilureas; fármacos para disminuir los niveles de colesterol como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutarilo coenzima A reductasa); un inhibidor del sistema de transporte ileal de los ácidos biliares (inhibidores del IBAT); una resina de unión a los ácidos biliares; un secuestrante de los ácidos biliares como, por ejemplo, colestipol, colestiramina o colestagel; un inhibidor CETP (proteína de transferencia de colesterol-éster); un antagonista de la absorción del colesterol; un inhibidor MTP (proteína de transferencia microsomal); un derivado del ácido nicotínico, incluso productos de liberación retardada y combinados; un compuesto fitoesteroles; probucol; un anticoagulante; un ácido graso omega-3; un medicamento para la obesidad como, por ejemplo, sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina y tiroxina; un antihipertensivo como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa-adrenérgico, un bloqueador beta-adrenérgico, un bloqueador alfabeta-adrenérgico mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético y un vasodilatador; un modulador de la hormona concentradora de la melanina (MCH); un modulador del receptor NPY; un modulador del receptor de la orexina; un modulador de la cinasa dependiente del fosfoinositido (PDK); moduladores de receptores nucleares, como, por ejemplo, LXR, FXR, RXR, GR, ERR α , β , PPAR α , β , γ y ROR α ; un agente modulador de la transmisión de la monoamina como, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (SSRI), un inhibidor de la reabsorción de la noradrenalina (NARI), un inhibidor de la reabsorción de la noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI), un antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo noradrenérgico y específico (NaSSA); un inhibidor del receptor de la serotonina; un modulador del receptor de la leptina/leptina; un modulador del receptor de la grelina/grelina; un inhibidor DPP-IV; y equivalentes y metabolitos e isómeros farmacéuticamente aceptables, y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente
- 45 aceptables de los mismos.
- 50 (xvi) fármacos para tratar la ADHD como, por ejemplo, anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, dexmetilfenidato, modafinil y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos; y
- 55 (xvii) fármacos para tratar trastornos de abuso y dependencia de drogas y de abstinencia como, por ejemplo, terapias de reemplazo de nicotina (es decir, gomas de mascar, parches y aerosoles nasales), agonistas, agonistas parciales y antagonistas de los receptores nicotínicos (por ej. vareniclina); acomprosato, bupropion, clonidina, disulfiram, metadona, naloxona, naltrexona y equivalentes e isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

Cuando los otros compuestos farmacéuticamente activos descritos anteriormente se emplean en combinación con los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determine un experto en la materia.

5 Los compuestos de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic se pueden administrar por cualquier medio apropiado para la enfermedad a tratar, y que puede depender de la cantidad de las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic a administrar.

10 Los compuestos de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib, y/o Ic se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por medio de cualquier ruta inclusive, sin limitación, por ejemplo, por vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, epidural, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, intratecal, intracerebroventricular e inyección en las articulaciones.

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

15 El experto en la materia puede determinar la "cantidad efectiva" del compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic e incluye dosis ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 300 mg/kg/día, preferentemente menos de aproximadamente 200 mg/kg/día, en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales. Las dosis ejemplares para un ser humano adulto van de aproximadamente 1 a 100 (por ejemplo, 15) mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que se puede administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, como, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

20 La cantidad y frecuencia específica de la dosis para cualquier sujeto concreto puede variar y generalmente depende de numerosos factores, entre ellos, sin restricción, la biodisponibilidad del compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic específico en la forma de administración; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic específico; la especie, edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y alimentación del paciente; la modalidad y el tiempo de administración; la velocidad de eliminación; la combinación de fármacos; y la gravedad del trastorno en particular.

25 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I y por lo menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ia y por lo menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ib y por lo menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula Ic y por lo menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente. El uso comprende administrar a ese animal que necesita de dicho tratamiento la composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic y por lo menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas sólidas aceptables incluyen, sin restricción, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

40 En una composición farmacéutica sólida, los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo, sin restricción, por lo menos un sólido, por lo menos un líquido y mezclas de ellos. El vehículo sólido puede ser un diluyente, un saborizante, un solubilizador, un lubricante, un agente de suspensión, un aglutinante, un material de encapsulación y/o un disgregante. Los vehículos apropiados incluyen por ejemplo, sin restricción, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera con punto de fusión bajo, manteca de cacao y mezclas de los mismos.

Se puede preparar un polvo, por ejemplo, mezclando un sólido finamente molido con por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic finamente molido.

50 Se puede preparar un comprimido, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic en proporciones apropiadas, con un vehículo farmacéuticamente aceptable que tenga las propiedades de aglutinación necesarias y esté compactado en la forma y tamaño deseados.

Se puede preparar un supositorio, por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic con por lo menos un excipiente no irritante apropiado líquido a temperatura rectal pero sólido a una temperatura por debajo de la temperatura rectal, en donde primero se derrite el excipiente no irritante y luego se dispersa en él el compuesto de fórmula I. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes del tamaño deseado y se deja

enfriar y solidificar. Los excipientes no irritantes incluyen, sin restricción, por ejemplo, manteca de cacao, gelatina glicerizada; aceites vegetales hidrogenados; mezclas de polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

5 Las composiciones farmacéuticas líquidas aceptables incluyen, sin restricción, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, el agua estéril o las soluciones acuosas de propilenglicol de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic constituyen composiciones líquidas farmacéuticas apropiadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución, usando una solución de polietilenglicol acuoso.

10 Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic en agua y agregando, si se desea, colorantes, saborizantes, estabilizantes y/o espesantes apropiados.

Las suspensiones acuosas para administración oral se pueden preparar dispersando por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic finamente molido en agua conjuntamente con un material viscoso, como, por ejemplo, goma sintética o natural, resina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

15 En una realización, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 99%p (porcentaje en peso) de por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib y/o Ic. Todos los porcentajes en peso están en relación a la composición total.

20 En otra realización, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 50%p (porcentaje en peso) de por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib y/o Ic. Todos los porcentajes en peso están en relación a la composición total.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic y un diluyente/vehículo farmacéuticamente aceptable para tratamientos.

25 Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

30 Por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic, inclusive los compuestos descritos en los Ejemplos de la presente, posee actividad frente a los receptores H3 cuando se le analiza en por lo menos un ensayo *in vitro* como se describe a continuación. En particular, por lo menos un compuesto de la invención es un ligando efectivo del receptor H3. La actividad *in vitro* se puede relacionar con la actividad *in vivo* pero no se la puede correlacionar linealmente con la afinidad de unión. En el ensayo *in vitro* se puede analizar un compuesto para determinar su actividad respecto a los receptores H3 y se puede obtener la CI_{50} para determinar la actividad para un compuesto en particular en relación con el receptor H3.

35 SPA del H3 de la histamina con radioligando agonista [3H]-N- α -metilhistamina

40 El ensayo de unión de H3 se puede usar/se usó para evaluar la capacidad de por lo menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib y/o Ic para inhibir la unión de la [3H]-N- α -metilhistamina a las membranas de las células CHO-K1 que expresan los receptores H3 de la histamina humana (H3 de largo total, la isoforma 445, predominante en el cerebro). En una placa para SPA de 200 μ l y 96 pocillos, se pueden incubar/se incubaron [3H]-N- α -metilhistamina 1,4nM, membranas H3 humanas (12,5 μ g proteína/pocillo) y por lo menos un compuesto de conformidad con las fórmulas I, Ia, Ib y/o Ic durante 1,5 horas para determinar el porcentaje de efecto en relación con la unión total (DMSO 1%) y no específica (imetit 10 μ M). La reproducibilidad del ensayo es tal que se pueden general curvas CI_{50} con una muestra simple. La prueba de un único pinchazo se puede realizar en triplicado.

45 Se pueden obtener membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan establemente el receptor H3 de la histamina humana, de ACS.

Los compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic analizados se usaron/se pueden usar como muestras solubilizadas en DMSO. Se realizaron/se pueden realizar diluciones en DMSO.

50 Se usaron/se pueden usar placas de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, 6005177). Las placas se leyeron/se pueden leer en un contador Perkin Elmer TopCount. Se usaron/se pueden usar datos CPM para analizar a menos que se necesiten generar datos DPM mediante una curva de muestras muy extinguidas.

Preparación

1. Se agregó/se puede agregar 1 mg/ml de BSA al tampón de ensayo (AB), el día del ensayo.

2. Se calcularon/se pueden calcular las cantidades necesarias para el conjunto perlas/membranas en el AB de la siguiente manera: "P"– 17,1ml/placa de ensayo requerida + 10ml PlateMate exceso. Se separó/se puede repartir el volumen del tampón entre las perlas y las membranas para homogeneizar las membranas en un Polytron antes de agregarlo a las perlas.

5 a. Perlas PVT-WGA SPA: se suspendieron/se pueden suspender nuevamente las perlas (P x 9,83mg/ml) para obtener una concentración final de 1750µg/pocillo. Se esperó/se puede esperar un mínimo de 15 minutos antes de agregar las membranas (ver b. más adelante).

10 b. Membranas (membranas hH3 de células CHO que contienen receptores H3 de humanos recombinantes, 11,7mg/ml): se descongelaron/se pueden descongelar las membranas que estaban a -80°C dejando a temperatura ambiente en un baño de agua. Se suspendieron/se pueden suspender nuevamente (0,0702mg/ml x P) mg de membranas en el volumen remanente que no se usó más arriba con las perlas, para obtener una concentración final de 12,5µg/pocillo y se homogeneizó brevemente a la velocidad 5.0 del Polytron. La mezcla de membranas homogeneizadas se combinó/se puede combinar con las perlas y se esperó/se puede esperar un mínimo de 30 minutos antes de colocar en la placa.

15 3. Compuestos de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic: para la prueba del pinchazo único, se colocaron 2µl de un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib, y/o Ic (1mM) en Optiplacas (placas por triplicado) para obtener una concentración final de 10µM. (CMA dio 2,2µl de 0,909mM). Para determinar la CI₅₀, se colocó/se puede colocar 6µl de un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib y/o Ic en DMSO, en la columna 1 de una placa con fondo en U de polipropileno de 500µl y 96 pocillos, para lograr una concentración final superior de 10µM. Se usó/se puede usar Imetit (ver más adelante) para los valores de referencia.

20 4. Imetit (para NSB y valores de referencia): Se preparó/se puede preparar una solución 100µM de DMSO para lograr una concentración final de análisis de 1µM (NSB) o 100nM (CI₅₀).

25 5. [³H]- N-α-metilhistamina ([³H]-NAMH): Se preparó/se puede preparar una solución en AB a 14nM, 10x concentración final de 1,4nM. Se calcularon/se pueden calcular 5µl de muestras en cuadruplicado en el contador β. Si la concentración es 12-14,5nM, no es necesario ajustarla. (Para las CI₅₀, usar la concentración final en la pestaña de cálculo de la plantilla Abase).

Ensayo

30 1. Para las CI₅₀: Se diluyó/se puede diluir un compuesto de conformidad con la fórmula I, Ia, Ib y/o Ic 1:10 en DMSO (se agregó/se puede agregar 6µl + 54µl DMSO por PlateMate), y se prepararon/se pueden preparar diluciones en serie 1:3 en DMSO (30µl+60µl) para obtener una dilución final superior de 1:1000 en relación a la concentración de almacenamiento.

2. Se mezclaron/se pueden mezclar 2µl de la disolución del compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic, y luego se transfiere a las placas de ensayo. El DMSO se eliminó/se puede eliminar y se agregaron/se puede agregar 2µl de Imetit 100µM a los pocillos.

35 3. 178µ Se colocaron/se pueden colocar 178µl de mezcla de perlas/membranas en la placa de ensayo.

4. Se agregaron/se pueden agregar 20µl de [³H]-NAMH con un Rapid Plate. La placa de ensayo se selló/se puede sellar e incubar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, en un agitador a una velocidad ~6.5.

5. Luego, la placa de ensayo se centrifugó/se puede centrifugar a 1.000 rpm durante 10 minutos.

6. El conteo se llevó a cabo/se puede realizar en un TopCount usando uno de los programas 3H SPA H3 Quench.

40 Los datos DPM se analizaron/se pueden analizar cuando la tSIS fue/es menor que la asociada con un 70% del valor más alto de la curva de muestras muy extinguidas (tSIS<25%). En los otros casos, se usaron/se usan los datos CPM. Un margen típico fue/es 800-1200 CPM total, 45-70 CPM NSB (Z' 0,70-0,90).

45 Los datos se pueden analizar calculando el porcentaje de efecto {promedio de [1-(muestra única menos NSB placa)/(placa total menos placa NSB)] x100%}, CI₅₀ y Ki usando la ecuación Cheng-Prusoff siguiente y una plantilla ActivityBase o XLfit.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([\text{ligando}]/K_d)} \text{ donde } K_d \text{ es el valor para el ligando } [^3\text{H}] \text{ (0,67nM)}$$

En este ensayo, se puede ajustar el ligando a 1,4nM, que es ~2x la K_d promedio (0,67nM).

La CI₅₀ y la nH se pueden determinar aplicando los datos al modelo 205 del XLfit:

$$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D))).$$

Ensayo de unión de la 5'-O-(3-[³⁵S]tio)trifosfato de guanosina

Se puede usar un ensayo de unión de GTPγS para investigar las propiedades antagonistas de los compuestos en las células CHO (células ováricas de hámster chino) transfectadas con el receptor H3 de la histamina (hH3R). Las membranas de las células CHO que expresan el hH3R (10μg/pocillo) se diluyen en tampón de ensayo GTPγS (Hepes 20mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100mM, pH 7,4) y se preincuban con saponina (3 μg/ml), GDP (10 μM) y microesferas PVT-WGA para SPA (125 μg/pocillo) (Amersham) durante 30 minutos. Para determinar la actividad antagonista, se agrega (R)-α-metil histamina (30 nM) en una placa para SPA de 96 pocillos con [³⁵S]GTPγS (0,2 nM) y diferentes concentraciones de antagonistas de H3R. El ensayo de unión 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 que se une se determina utilizando un contador MicroBeta TriLux (PerkinElmer). El porcentaje de [³⁵S]GTPγS unida en cada muestra se calcula como un porcentaje de la muestra de control de unión incubada en ausencia de antagonista H3. Para cada concentración se obtienen determinaciones duplicadas y los datos se analizan utilizando ExcelFit4 para obtener la Cl₅₀.

Valores de Cl₅₀

Por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic de conformidad con la presente invención puede tener un valor de Cl₅₀ de menos de 100 μM aproximadamente. En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ entre aproximadamente 1nM y aproximadamente 100μM. En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ entre aproximadamente 2nM y aproximadamente 100nM. En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ entre aproximadamente 2nM y 50nM. En una realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ menor de 100nM aproximadamente. En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ menor de 50nM aproximadamente. En otra realización, por lo menos un compuesto de fórmula I, Ia, Ib y/o Ic puede tener actividad en por lo menos uno de los ensayos descritos anteriormente con un valor de Cl₅₀ menor de 10nM aproximadamente.

En la Tabla 1 siguiente, se consignan los valores Cl₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 1-46, generados de conformidad con el SPA del H3 de la histamina, como se describió anteriormente a grandes líneas y/o del ensayo de unión de la GTPγS como se describió anteriormente a grandes líneas.

Tabla 1

Ej. nº	Unión hH3 Cl ₅₀ (nM)	Unión GTPγS Cl ₅₀ (nM)
1	21,3	-
2	105	-
3	4.160	-
4	6,4	-
5	44,7	-
6	14	-
7	146	39,68
8	7,56	-
9	45,3	-
10	10,2	-
11	1,63	-

(continuación)

Ej. nº	Unión hH3 Cl ₅₀ (nM)	Unión GTPγS Cl ₅₀ (nM)
12	1.630	-
13	13,3	-
14	16,8	6.813
15	3.400	262
16	441	-
17	433	196,5
18	62,5	-
19	351	-
20	29,1	33,92
21	20,2	17,5
22	30,4	-
23	2.600	-
24	3,49	3,41
25	6.420	870,4
26	88,3	-
27	7,3	-
28	1,37	-
29	0,834	-
30	-	8,594
31	3,69	-
32	7.010	3534
33	-	-
34	5,09	23,86
35	-	-
36	-	6.193
37	-	>1.050
38	-	11,64
39	-	>1.800
40	-	18,2
41	-	733,4
42	14,4	5.827

(continuación)

Ej. nº	Unión hH3 Cl ₅₀ (nM)	Unión GTPγS Cl ₅₀ (nM)
43	-	3.806
44	-	834
45	-	127,3
46	-	20,24

EJEMPLOS

- 5 La presente invención se define en mayor profundidad con los siguientes Ejemplos. Se comprenderá que los Ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. De la discusión anterior y los Ejemplos, el experto en la materia puede comprender las características esenciales de la invención y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diferentes usos y condiciones. Consecuentemente, la invención no se limita a los ejemplos ilustrativos proporcionados a continuación sino que se define mediante las reivindicaciones anexadas a la presente.

Todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las operaciones se realizaron a temperatura ambiente (18-25 °C).

A menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos se utilizaron tal como se recibieron, sin purificación adicional.

- 15 A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos eran de grados anhidridos comerciales y se utilizaron sin secado o purificación adicional.

En la presente, se utilizaron las siguientes abreviaturas: ACN: acetonitrilo; aq.: acuoso; atm: presión atmosférica; BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonilo; n-BuLi: n-butil litio; ca: circa; CDCl₃: cloroformo; (CH₃)₃Si(O) o (Me)₃SiO: yoduro de trimetilsulfonio; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; DCE: dicloroetano; DCM o CH₂Cl₂: diclorometano; DEA: dietilamina; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DME: éter dimetílico; DMEA: dimetiletilamina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; DCVC: Cromatografía al vacío en columna seca; ee: exceso enantiomérico; EtOH: etanol; Et₂O: éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; Eq: equivalentes; h: hora(s); HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; EDC·HCl: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametiluronio; HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HCl: ácido clorhídrico; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; K₂CO₃: carbonato de potasio; KOH: hidróxido de potasio; LiOH: hidróxido de litio; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masa; MTBE: éter metil terc-butílico; N₂: nitrógeno; NaH: hidruro de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NH₃: amoníaco; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄OH: hidróxido de amonio; NMR: resonancia magnética nuclear; (Pd)₂(dba)₃: tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0); RT: temperatura ambiente; sat.: saturada; SFC: cromatografía fluida súper crítica; SiO₂: gel de sílice; TBTU: tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahidrofurano.

Cromatografía significa cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice o alúmina, según se indique. Las composiciones de las mezclas de solventes se proporcionan como porcentajes en volúmenes o relación de volúmenes.

35 Instrumentos de calentamiento por microondas:

Para el calentamiento por microondas de las reacciones se utilizaron aparatos microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer u Optimizer (monomodal, 2,45 GHz, 300W max).

Condiciones de las cromatografías en aparatos ISCO de fase normal:

- 40 Se utilizó la cromatografía ultrarrápida como método de purificación de los compuestos e intermediarios seleccionados. Tales purificaciones se realizaron utilizando un instrumento ISCO CombiFlash Sq 16x o ISCO Companion con fase estacionaria RediSep SiO₂ descartable pre-empacada (4, 12, 40, 120 y 330 gramos) o con fase estacionaria Al₂O₃ (8 y 24 gramos), con un gradiente de elución de 5-100 mL/min de la mezcla de bisolventes seleccionada; detección UV (190-760 nm) o recolección de muestras por tiempo, largo celda de flujo: 0,1 mm.

Purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa/MS:

Columna Waters Gemini C18 5 μ , 19 mm X 100 mm, flujo: 20 mL/min a pH 10 (NH_4HCO_3 2,5 mM) con ACN/ H_2O como fase móvil: gradiente, eluciones de 30% a 95% de ACN en una corrida de 12-19 min. La detección MS se realizó con un espectrómetro de masa Waters ZQ con ionización con electrospray. Tiempo de retención (t_R) = min.; UV a 220 y 254 nm combinados.

5 Condiciones de la LC-MS HPLC:

Método A. Se determinó la LC-MS HPLC para los compuestos de los Ejemplos 13C, 17, 18, 24, 27A, 27B, 27D, 28 y 30-32 según el Método A. Columna Agilent Zorbax SB-C8 1,8 μm , 2,1 mm ID X 30 mm, flujo: 1,2 mL/min, y un gradiente de 95% de A a 90% de B en 1,5 min, mantener durante 0,4 min, bajar a 95% de A durante 0,1 min y mantener. A=ACN 2% en H_2O con ácido fórmico 0,1% y B= 2% de H_2O en ACN con ácido fórmico 0,05%. La UV-DAD se realizó a 210-400 nm. Tiempo de retención (t_R) = min. El espectro de masa de alta resolución se registró en un espectrómetro Agilent Technologies 6210 Time-of-Flight LC/MS.

Método B. Se determinó la LC-MS HPLC para los compuestos de los Ejemplos 1-10, 16 y 27C según el Método B. Columna Agilent Zorbax SB-C8 5 μm , 2,1mm ID X 50 mm, flujo: 1,4 mL/min, y un gradiente de 95% de A a 90% de B en 3 min, mantener durante 0,5 min, bajar a 95% de A en 0,5 min y mantener. A=ACN 2% en H_2O con ácido fórmico 0,1% y B=2% de agua en ACN con ácido fórmico 0,05%. La UV-DAD se realizó a 210-400 nm. La detección de MS se realizó con un espectrómetro Micromass Platform ZMD o LCZ usando el método de ionización indicado. Tiempo de retención (t_R) = min.

Método C. Se determinó la LC-MS HPLC para los compuestos de los Ejemplos 19 y 20 según el Método C. Columna Agilent Zorbax SB-C8 1,8 μm , 2,1mm ID X 30 mm, flujo: 1,2 mL/min, y un gradiente de 95% de A a 90% de B en 10 min, luego 50% de B a 90% de B en 5 minutos, mantener 0,9 minutos, bajar a 95% de A en 0,1 min y mantener. A=ACN 2% en H_2O con ácido fórmico 0,1% y B=2% de H_2O en ACN con ácido fórmico 0,05%. La UV-DAD se realizó a 210-400 nm. La detección de MS se realizó con un espectrómetro Waters/Micromass Platform LCT TOF Platform, usando el método de ionización indicado. Tiempo de retención (t_R) = min.

Método D. Se determinó la LC-MS HPLC para los compuestos del Ejemplo 21 según el Método D. Los datos se tomaron con un sistema Waters Acquity UPLC-MS con una columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1mm ID X 50 mm, flujo: 1,0 mL/min, y un gradiente de 95% de A a 95% de B en 0,9 min, mantener 0,3 min a 95% de B, bajar a 95% de A en 0,1 minutos; A=ACN 2% en H_2O con ácido fórmico 0,1% y B=2% de H_2O en ACN con ácido fórmico 0,05%. La UV-DAD se realizó a 210-320 nm. La detección MS se realizó con un Acquity MS Platform en modo ES+. Tiempo de retención (t_R) = min.

Método E. Se determinó la LC-MS HPLC para los compuestos del Ejemplo 29 según el Método E. Los datos se tomaron con un sistema Waters SFC-MS con una columna ChiralPak AD-H, 4,6 x 250mm, 5 micrones, 2,37 mL/min, usando 20:80 (MeOH que contenía dimetiletilamina 0,5%): CO_2 supercrítico; la detección UV-DAD y MS se realizó con un espectrómetro de masa Waters ZQ en modo de ionización AP+. Tiempo de retención (t_R) = min.

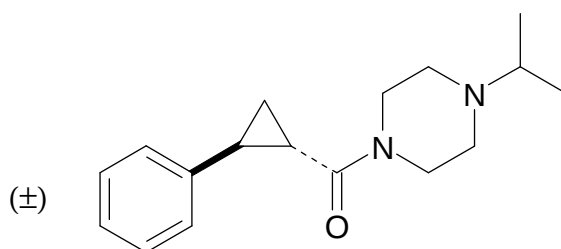
Los resultados de los espectros de masa se expresaron en unidades de m/z para el ión de partida ($M+1$) a menos que se indique lo contrario. Cuando la separación de isótopos (por ejemplo con compuestos que contenían cloruro) dio varios picos, solo se informó el pico más alto del conjunto.

Condiciones de NMR:

El espectro de la resonancia magnética de protón (^1H NMR) se registró en alguno de los siguientes espectrómetros: Bruker Avance DPX 300 MHz o 500 MHz, Bruker UltraShield Avance 400MHz, Varian 400 MHz o Varian Mercury 300 MHz y los cambios químicos (δ) se informaron en partes por millón (ppm) en relación con un estándar interno de tetrametilsilano (TMS). Se usaron las siguientes abreviaturas convencionales: s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; br = amplio, etc.

Ejemplo 1

trans-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona

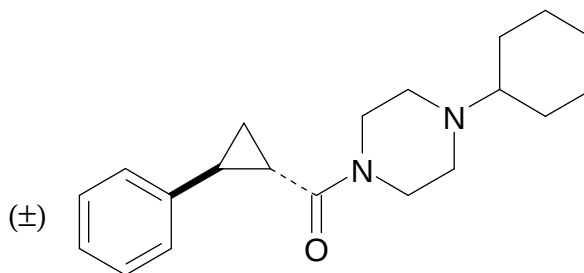


A una solución anhidra DCM (3,5 mL) de cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo (0,096 ml, 0,56 mmol), comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation (P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178), en agitación,

bajo una atmósfera de argón (g) se agregó en una porción a temperatura ambiente 1-isopropilpiperazina (0,167 ml, 1,17 mmol), comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich. La reacción se dejó en agitación durante aproximadamente 15 h antes de lavar con K₂CO₃ ac. diluido (1x 2 mL), H₂O (2 x 2 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. La goma resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (alúmina básica-24 g; elución de gradiente: 30-10% de EtOAc/Hexano sobre 14 min a 30 mL/min) para proporcionar 125 mg del compuesto del título como un sólido incoloro pegajoso (82 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=273,2; HPLC *t_R*=1,44 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,68-3,55 (m, 4H), 2,70 (ddd, *J*=12,9, 6,7, 6,6 Hz, 1H), 2,54-2,43 (m, 5H), 1,96 (ddd, *J*=8,4, 5,3, 4,3 Hz, 1H), 1,65 (ddd, *J*=9,2, 5,3, 4,3 Hz, 1H), 1,25 (ddd, *J*=8,4, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 1,03 (d, *J*=6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 2

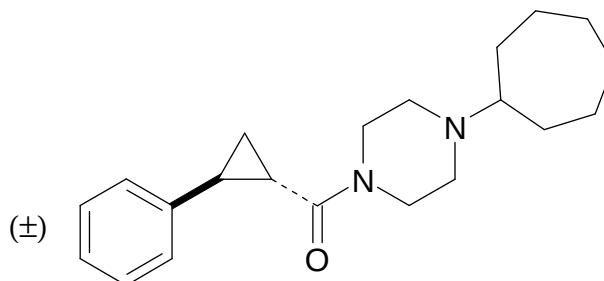
trans-(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(2-fenil-ciclopropil)metanona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 1** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y 1-ciclohexilpiperazina, comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. *m/z* (ES+) *M*+1=313,2; HPLC *t_R*=1,76 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 3,67-3,53 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 4H), 2,47 (dt, *J*=8,9, 1,3 Hz, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,79 (dd, *J*=17,7, 3,4 Hz, 4H) 1,66-1,58 (m, 2H) 1,26-1,16 (m, 5H) 1,15-1,0 (m, 1H).

Ejemplo 3

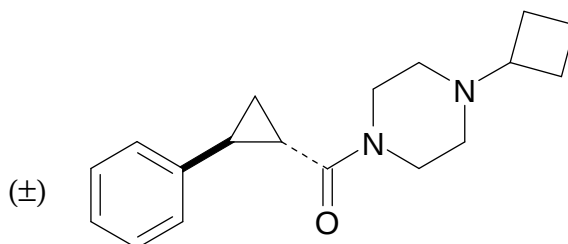
trans-(4-Cicloheptilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



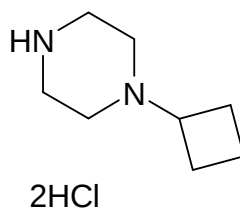
Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 1** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y 1-cicloheptilpiperazina, comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich. *m/z* (ES+) *M*+1=327,2; HPLC *t_R*=1,90 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 3,86-3,50 (m, 4H), 2,60-2,42 (m, 6H), 1,95 (dt, *J*=5,1, 3,8 Hz, 1H) 1,83-1,73 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,58-1,31 (m, 8H), 1,24 (ddd, *J*=8,2, 6,1, 4,3 Hz, 11-1).

Ejemplo 4

trans-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona

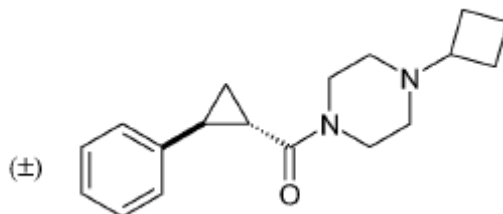


4A. Dihidrocloreuro de 1-ciclobutilpiperazina



- 5 A *tert*-butil 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato (6,19 g, 25,8 mmol) preparado de conformidad con el Zaragoza, *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838 se agregó EtOAc (50 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se insufló Gas HCl haciendo que la sal HCl precipitara inmediatamente. Se agregó MeOH y la reacción se tornó homogénea. Se insufló HCl (g) durante 10 min y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1,5 h, la reacción se diluyó con 500 mL Et₂O, se agitó 30 min, se filtró, y la sal de amina se colocó
- 10 bajo alto vacío para proporcionar 3,61g de **4A** (97 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=141; HPLC *t*R= 0,24 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/TFA-*d*) □ 3,81 (quinteto, *J*=8,3 Hz, 1 H), 3,57-3,11 (m, 8H), 2,40-2,18 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 2H).

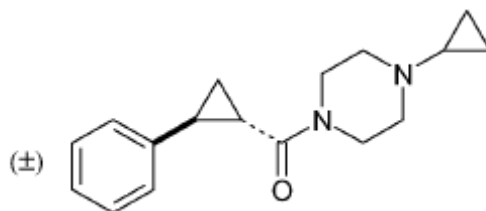
4B. *trans*-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



- 15 A una suspensión agitada de **4A** (130 mg, 0,610 mmol) en DCM anhidro (3,5 mL) bajo una atmósfera de argón (g) se agregó TEA (0,162 mL, 1,16 mmol). Después de 1 min. se agregó a la solución en una porción cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo (0,096 mL, 0,55 mmol), que en ese momento era transparente. La reacción se dejó en agitación durante aproximadamente 1,5 h a temperatura ambiente antes de lavarse con H₂O (2 x 2mL), K₂CO₃ diluido ac. (1x mL), H₂O (1 x mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. La goma resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (alúmina básica-8 g; elución de gradiente: 5% de EtOAc/Hexano durante 1 min. y 5-55 % de EtOAc/Hexano durante 7 min. a 18 mL/min) para proporcionar 90 mg de **4B** como un sólido blanco (57 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=285,2; HPLC *t*R=1,54 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,80-3,46 (m, 4H), 2,72 (quinteto, *J*=7,9 Hz, 1 H), 2,47 (ddd, *J*=9,0, 6,3, 4,0 Hz, 1 H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95 (td, *J*=4,4, 3,7 Hz, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,78-1,59 (m, 3H), 1,27-1,24 (m, 1H).
- 25

Ejemplo 5

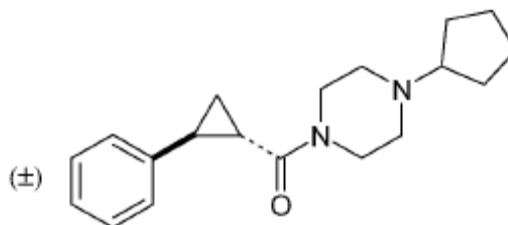
trans-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 4** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y dihidrocloruro de 1-ciclopropilpiperazina, que se preparó de conformidad con Gillaspay, et .al. Tetrahedron Lett. **1995**, 36 (41), 7399-7402, m/z (ES+) M+1=271,2; HPLC tR=1,43 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □□ 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,69-3,50 (m, 4H), 2,59 (t, J= 5,2 Hz, 4H), 2,48 (ddd, J=8,9, 6,3, 4,3Hz, 1H), 1,96 (ddd, J=8,2, 5,5, 4,3 Hz, 1H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,26 (ddd, J=8,4, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 0,49-0,44 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H).

Ejemplo 6

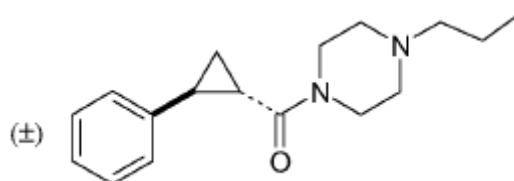
trans-(4-Ciclopentilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 4** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y dihidrocloruro de 1-ciclopentilpiperazina, que se preparó de conformidad con Zaragoza, et. al. J. Med. Chem. **2004**, 47, 2833-2838, m/z (ES+) M+1 =299,2; HPLC tR=1,61 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,29-7,24 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 3,72-3,57 (m, 4H), 2,53-2,42 (m, 6H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,25 (ddd, J=8,3, 6,3, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 7

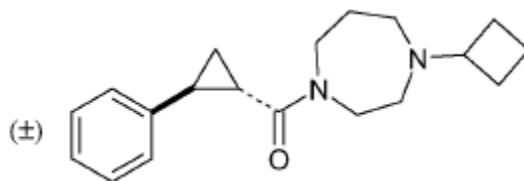
trans-(2-Fenilciclopropil)-(4-propilpiperazin-1-il)metanona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 4** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y dihidrobromuro de 1-N-propilpiperazina, comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich Corporation. m/z (ES+) M+1= 273,2; HPLC tR=1,49 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,26 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,70-3,55 (m, 4H), 2,49-2,35 (m, 5H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,99-1,91(m, 1H), 1,65 (dt, J=9,2, 4,7 Hz, 1H), 1,50 (sexteto, J=7,5 Hz, 2H), 1,25 (ddd, J=8,4, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 8

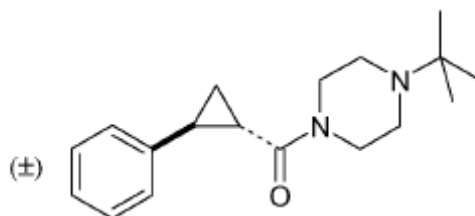
trans-(4-ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 4** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y dihidrocloruro de 1-N-ciclobutil-1,4-diazepano, que se preparó de conformidad con Zaragoza, et. al. J. Med. Chem. **2004**, 47, 2833-2838, m/z (ES+) M+1=299,2; HPLC tR=1,62 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □□7,26 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 4H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,54-2,36 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,66 (ddd, J=9,2, 5,3, 4,1 Hz, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 9

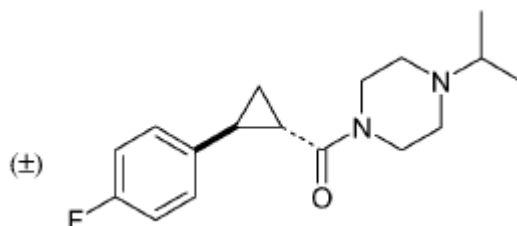
trans-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona



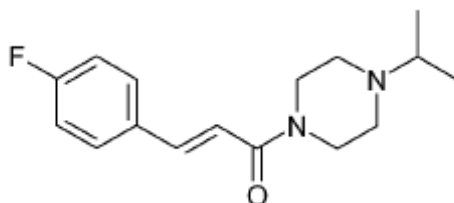
Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 1** utilizando cloruro de *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo y 1-terc-butilpiperazina, comercializada por, por ejemplo, Beta Pharma. m/z (ES+) M+1=287,2; HPLC tR=1,60 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □□7,34-7,23 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,73-3,53 (m, 4H), 2,64-2,50 (m, 4H), 2,47 (ddd, J=8,9, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 1,96 (td, J=4,5, 3,5 Hz, 1H), 1,65 (ddd, J=9,2, 5,2, 4,3 Hz, 1H), 1,25 (ddd, J=8,2, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 10

trans-[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona



10A. (E)-3-(4-Fluorofenil)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



A una solución de ácido *E*-4-fluorocinnámico (1,18 g, 7,10 mmol), comercializada por Sigma-Aldrich, y TBTU (3,42 g, 10,6 mmol) en DMF (50 mL) se agregó 1-isopropilpiperazina (1,12 mL, 7,81 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante aproximadamente 15,5 h antes de concentrarse bajo presión reducida, donde el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (70 mL) y se repartió con NaHCO₃ sat. ac. (25 mL). Se separó la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (2 x 20 mL) y salmuera (35 mL) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-40 g; elución de gradiente: 100% de DCM durante 5 min, luego del 0% al 2% de MeOH/DCM

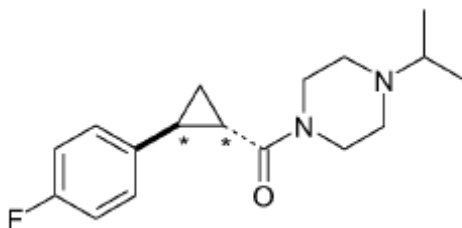
durante 5 min; se esperó durante 5 min, del 2% al 4% durante 5 min, se esperó durante 5 min, del 4% al 10% durante 5 min, se mantuvo 10% de MeOH/DCM durante 5 min a 40 mL/min) para proporcionar 1,58 g de **10A** (80 % de rendimiento) como un sólido anaranjado pálido. m/z (ES+) M+1=277,4; HPLC tR=1,50 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,62 (d, J=15,6 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,80 (d, J=15,6 Hz, 1H), 3,85-3,54 (m, 4 H), 2,73 (quinteto, J=6,7 Hz, 1H), 2,55 (d, J=5,2 Hz, 4H), 1,05 (d, J=6,4 Hz, 6H).

10B. trans-[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona

A una mezcla vigorosamente agitada de NaH (300 mg, 12,5 mmol) en DMSO (30 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón (g) se agregó (CH₃)₃S(I)O (2,50 g, 11,4 mmol) en pequeñas pociones durante 1 min. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 50 min antes de agregar rápidamente por goteo una solución DMSO (10 mL) de **10A** (1,57 g, 5,68 mmol). Después de aproximadamente 50 h la reacción se inactivó con H₂O (80 mL) y se extrajo en EtOAc (75 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La goma resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-40 g; elución de gradiente: 1% de MeOH/DCM durante 3 min, después 1%-5% de MeOH/DCM durante 20 min a 40 mL/min) para proporcionar 947 mg de **10B** (57 % de rendimiento). m/z (ES+) M+1=291,3; HPLC tR=1,52 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,07 (dd, J=8,7, 5,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J=8,7 Hz, 2H), 3,63 (dd, J=14,5, 5,0 Hz, 4H), 2,71 (ddd, J=13,0, 6,7, 6,6 Hz, 1H), 2,57-2,44 (m, 4H), 1,90 (ddd, J=8,3, 5,4, 4,3 Hz, 1H), 1,68-1,56 (m, 2 H), 1,21 (ddd, J=8,4, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 11

trans-[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 1

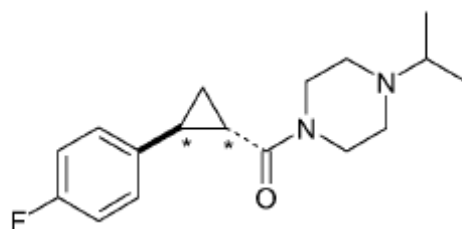


Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Se separó **10B** (309 mg, 1,06 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico Berger Instruments MultiGram III utilizando las siguientes condiciones: 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 70,0 mL/min, 25:75 (isopropanol que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-220 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 137 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro (44 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, tR=2,97 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x 250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 25:75 (isopropanol que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) M+1 =291,3, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,2 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,1 (t, J=8,9 Hz, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 2,7 (quinteto, J=6,6 Hz, 1H), 2,3-2,5 (m, 4H), 2,3 (ddd, J= 8,9, 6,2, 4,1 Hz, 1H), 2,2 (dt, J= 8,2, 4,9 Hz, 1H), 1,4 (ddd, J=8,9, 5,3, 3,8 Hz, 1H), 1,2 (ddd, J=8,3, 6,2, 3,8 Hz, 1H), 1,0 (d, J =6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 12

trans-[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 2



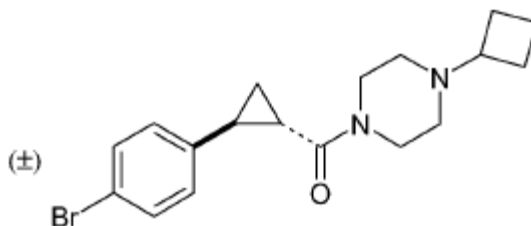
Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 11** y se trató como se describe en esta memoria. Se aislaron 137 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro (44 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, tR=4,03 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x

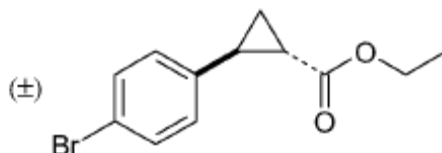
250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 25:75 (isopropanol que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) M+1=291,3, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,2 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,1 (t, J= 8,9 Hz, 2 H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 2,7 (quinteto, J=6,6 Hz, 1H), 2,3-2,5 (m, 4H), 2,3 (ddd, J=8,9, 6,2, 4,1 Hz, 1H), 2,2 (dt, J=8,2, 4,9 Hz, 1H), 1,4 (ddd, J=8,9, 5,3, 3,8 Hz, 1 H), 1,2 (ddd, J=8,3, 6,2, 3,8 Hz, 1H), 1,0 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 13

trans-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona

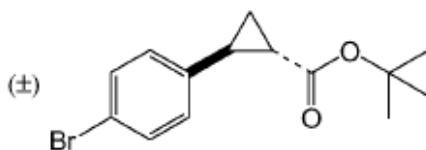


13Ai. trans-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo



A una mezcla vigorosamente agitada de (CH₃)₃SiI)O (7,76 g, 35,3 mmol) en DMSO (75 mL) se agregó NaH (0,972 g, 36,5 mmol) en pequeñas porciones durante 5 min. Después de completar la adición, la reacción se dejó en agitación durante 10 min antes de agregar rápidamente por goteo trans-4-bromocinnamato de etilo (2,21 mL, 11,8 mmol), comercializado por, por ejemplo, Sigma-Aldrich. Después de 3 h la reacción se repartió entre EtOAc (100 mL) y H₂O (200 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 75 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre M SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se absorbió en Celite® y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-40 g; elución de gradiente: 5% de EtOAc/Hexano isocrático durante 3 min, después 5-30% de EtOAc/Hexano sobre 20 min a 40 mL/min para proporcionar 1,48 g de **13Ai** como un sólido blanco (46,7 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,46-7,33 (m, 2 H), 6,97 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,47 (ddd, J= 9,2, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 1,86 (ddd, J=8,5, 5,4, 4,2 Hz, 1H), 1,59 (dt, J=9,5, 4,8 Hz, 1H), 1,35-1,18 (m, 4H).

13Aii. Carboxilato de trans t-butil 2-(4-bromofenil)ciclopropano

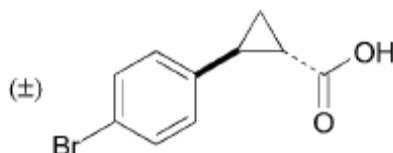


Un recipiente de fondo redondo se cargó con (Me)₃SiOI (36,8 g, 167,6 mmol, 2 eq.) y DMSO (500 mL). Con agitación moderada bajo N₂, se formó una solución transparente amarilla. A la solución se agregó terc-butóxido de sodio (16,1 g, 167,6 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para producir una solución transparente incolora. A esta solución incolora se agregó trans t-Butil 3-(4-bromofenil) acrilato. El recipiente del acrilato se lavó con DMSO (100 mL). Se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El avance de la reacción se siguió mediante espectroscopia ¹H NMR. Después de confirmar que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (500 mL), seguido por la adición de salmuera (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para proporcionar 19,6 g de **13Aii** como un sólido blanco (79 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) (ppm 1,15-1,25 (m, 1H) 1,48 (s, 9H) 1,51-1,60 (m, 1H) 1,76-1,86 (m, 1H) 2,36-2,46 (m, 1H) 6,98 (d, 2H) 7,41 (d, 2H).

El trans t-butil 3-(4-bromofenil) acrilato se preparó como se indica continuación: en un recipiente de tres picos secado a la llama equipado con un termómetro, un embudo de adición y una entrada de N₂ se cargó NaH (3,96 g, 99,1 mmol, 1,1 eq.) y THF anhidro (120 mL). Una solución de t-Butil dietilfosfonoacetato (23,2 mL, 99,1 mmol, 1,1 eq.) disuelta en THF anhidro (20 mL) se cargó por goteo mediante un embudo de adición durante 30 min con agitación moderada bajo N₂. La mezcla resultante pasó de suspensión a una solución transparente amarillenta. Se observó exotermia de 25 °C a 35 °C durante la adición. Después de completarse la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 4-bromobenzaldehído (15,9 g, 86,1 mmol, 1,0 eq) disuelta en

THF anhidro (20 mL) se agregó por goteo a la solución anterior mediante un embudo de adición durante un período de 30 min. Se observó exotermia de 25 °C a 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se analizó utilizando ¹H NMR. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición secuencial de MTBE (200 mL) y NH₄Cl (150 mL) sat. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (25 mL), y NH₄Cl sat. (25 mL). Después de secarse sobre MgSO₄, se evaporó la capa orgánica a sequedad para proporcionar 23,7 g del producto deseado como un sólido blanco (97,5 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) (ppm 1,55 (s, 9H) 6,38 (d, 1H) 7,39 (d, 2H) 7,45-7,59 (m, 3H).

13B. Ácido *trans*-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico



Método 1. A una solución agitada de 13Ai (1,48 g, 5,48 mmol) en THF (22 mL) a temperatura ambiente se agregó monohidrato de LiOH (0,690 g, 16,4 mmol) como una suspensión en H₂O (11,0 mL). La reacción se dejó en agitación durante 17 h antes de acidificarse a un pH de aproximadamente 1 con HCl 1N (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,32 g de 13B (100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (br s, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,39 (ddd, J=9,1, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J=8,7, 5,0, 4,0 Hz, 1H), 1,43 (ddd, J=9,5, 5,4, 4,0 Hz, 1H), 1,32 (ddd, J=8,7, 6,5, 4,3 Hz, 1H).

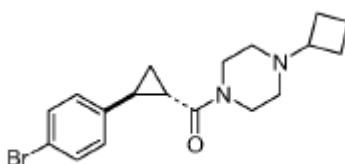
Método 2. Un recipiente de fondo redondo se cargó con 13Aii (18,5 g, 62,3 mmol, 1 eq) y MeOH (185 mL). Se formó una solución con agitación moderada. A esto se agregó una solución de NaOH (7,5 g, 186,9 mmol, 3 eq.) en H₂O (92,5 mL). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se analizó utilizando espectroscopia ¹H NMR. Después de confirmar que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se redujo a un tercio de su volumen en un evaporador giratorio. La mezcla resultante se diluyó con 50 mL de solución NaOH 0,5 M, seguido del lavado con 2X25 mL de MTBE. Se separó la capa acuosa y se acidificó mediante la adición por goteo de HCl conc. hasta que el pH de la mezcla fue ~1. La mezcla que se obtuvo se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó 13,9 g de 13B como un sólido amarillo claro que se secó adicionalmente bajo alto vacío a 60 °C durante 6 h (92 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) (ppm 1,28-1,37 (m, 1H) 1,39-1,47 (m, 1H) 1,76-1,85 (m, 1H) 2,34-2,43 (m, 1H) 7,14 (d, 2H) 7,45 (d, 2H) 12,35 (s, 1H).

13C. *trans*-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona

A una solución agitada de 13B (700 mg, 2,90 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se agregó N,N-diisopropiletilamina (2,50 mL, 14,5 mmol) seguido de TBTU (1,03 g, 3,19 mmol). Después de agitarse durante 5 min, se agregó 4A (743 mg, 3,48 mmol). La reacción se agitó durante 18 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (100mL) y se lavó con 5% de ácido cítrico ac. (25 mL), K₂CO₃ diluido ac. (40 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a un sólido (741 mg). La fase acuosa se dejó reposar durante la noche, lo que resultó en la formación de cristales. Este material se recogió por filtración, se lavó con H₂O, se disolvió en DCM y se secó sobre MgSO₄ para proporcionar sólido adicional (290 mg). Los sólidos combinados se sometieron a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-40 g ; elución de gradiente: 0,5%-4% de MeOH/DCM durante 18 min a 40 mL/min para proporcionar 930 mg 13C (88 % de rendimiento). m/z (ES+)M+1=363,1; HPLC t_R=0,86, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) □ 7,39 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,72-3,56 (m, 4H), 2,73 (quinteto, J=7,9 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J=9,0, 6,3, 4,0 Hz, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,03 (m, 2H) 1,95-1,82 (m, 3H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,22 (ddd, J=8,3, 6,3, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 14

(1S, 2S)-(2-(4-Bromofenil)ciclopropil)(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona

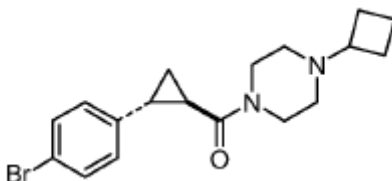


13C (300 mg, 0,83 mmol) se separó en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico Berger Instruments MultiGram III utilizando las siguientes condiciones: 21 x 250 mm ChiralPak AD-H,

columna de 5 micrones, 70,0 mL/min, 35:65 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-220 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 137 mg del compuesto del título como una película blanca (46 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, t_R =4,37 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x 250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 35:65 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) M+1=363,5, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,82-3,53 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,44 (ddd, J=9,0, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 3H) 1,78-1,58 (m, 3H), 1,22 (ddd, J=8,4, 6,3, 4,3 Hz, 1H). La configuración y asignación absolutas se resolvieron mediante difracción de rayos X.

Ejemplo 15

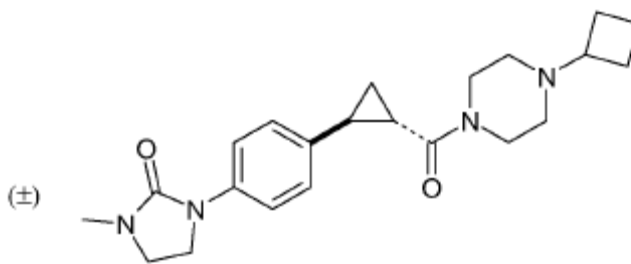
(1R, 2R)-(2-(4-Bromofenil)ciclopropil)(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona



Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 14**. Se aislaron 139 mg del compuesto del título como una película blanca (46 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, t_R=5,25 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x 250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 35:65 (isopropanol que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) M+1= 363,5. Este enantiómero no se analizó mediante rayos X para determinar la configuración o asignación absolutas de este enantiómero pero como en el Ejemplo 14 se analizó mediante rayos X se encontró que tenía una configuración 1S, 2S, este enantiómero habría sido 1R, 2R si se hubiese realizado el análisis de rayos X. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,79-3,53 (m, 4H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,44 (ddd, J=8,9, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 2,30 (t, J=5,3 Hz, 4H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 3H) 1,77-1,67 (m, 2H), 1,65 (ddd, J=9,1, 5,0, 4,7 Hz, 1H), 1,22 (ddd, J=8,3, 6,3, 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 16

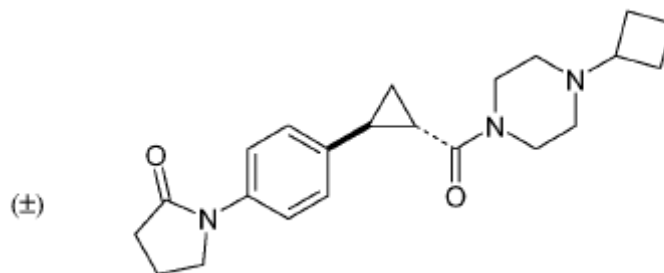
trans-1-{4-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona



Un recipiente secado a horno se cargó con **13C** (100 mg, 0,280 mmol), yoduro de cobre(I) (5 mg, 0,03 mmol), K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (33 mg, 0,33 mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 mg, 0,06 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (1 mL) bajo una atmósfera de argón (g). El recipiente se selló y calentó hasta 100 °C durante 15 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (alúmina básica-8 g; elución de gradiente: 5% de EtOAc/Hexano isocrático durante 1 min, 5-80% de EtOAc/Hexano durante 13 min a 18 mL/min para proporcionar 71 mg del compuesto del título (67,0 % de rendimiento). m/z (ES+) M+1=383,2; HPLC t_R=1,57 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,76 (td, J=7,8, 1,4 Hz, 2H), 3,71-3,53 (m, 4H), 3,45 (td, J= 7,8, 1,4 Hz, 2H), 2,88 (d, J=1,5 Hz, 3H), 2,72 (dq, J=8,1, 7,9 Hz, 1H), 2,41 (td, J=7,2, 5,2 Hz, 1H), 2,35-2,21 (m, 4H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,62 (ddd, J=8,6, 5,2 4,9 Hz, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H).

Ejemplo 17

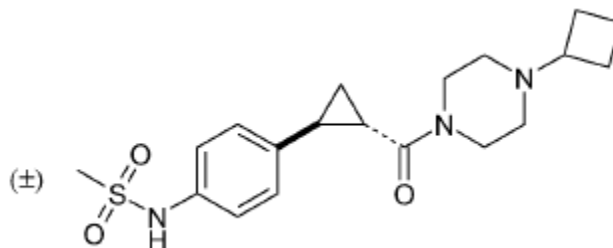
trans-1-{4-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}pirrolidin-2-ona



Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 16** utilizando **13C** y 2-pirrolidinona, comercializada por, por ejemplo, Sigma-Aldrich. m/z (ES+) M+1=368,2; HPLC tR=0,72 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52- 7,49 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 3,84 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 4H), 2,74 (quinteto, J=7,9 Hz, 1H), 2,59 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,44 (ddd, J=10,8, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,15 (quinteto, J=7,6 Hz, 2H), 2,06-2,00 (ddd, J=6,9, 3,9, 2,9 Hz, 2H), 1,94-1,83 (m, 3H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,23 (ddd, J=8,3, 6,2, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 18

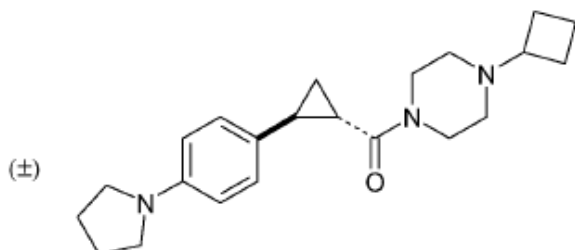
trans-N-{4-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metano-sulfonamida



Un recipiente secado a horno se cargó con **13C** (100 mg, 0,28 mmol), yoduro de cobre(I) (5 mg, 0,03 mmol), K₂CO₃ (57 mg, 0,41 mmol), metanosulfonamida (24 mg, 0,25 mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 mg, 0,06 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (1 mL) bajo una atmósfera de argón (g). El recipiente se selló y calentó hasta 100 °C durante 15 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 6,5 h, se calentó hasta 75 °C durante 67 h. La mezcla azul brillante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través Celite® y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (alúmina básica-8 g; elución de gradiente: 0,5% de MeOH/DCM durante 1 min y después 0,5-3% de MeOH/DCM durante 9 min a 18 mL/min para proporcionar 7,5 mg del compuesto del título como una película seca (10 % de rendimiento). m/z (ES+) M+1=378,2; HPLC tR=0,59 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,14 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (quinteto, J=7,9 Hz, 1H), 2,47 (ddd, J=8,9, 6,4, 4,4 Hz, 1H), 2,36-2,27 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,92 (td, J=4,4, 3,7 Hz, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 5H), 1,24-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 19

trans-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il){-2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}metanona

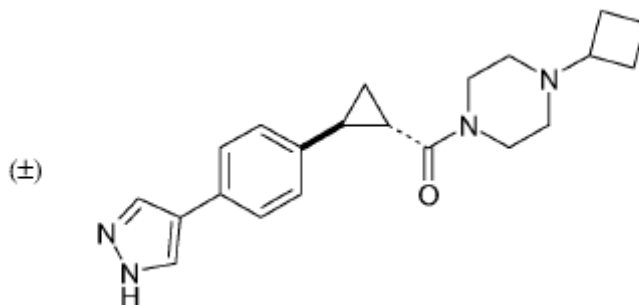


Una suspensión agitada de **13C** (100 mg, 0,28 mmol), acetato de paladio(II) (3mg, 0,01 mmol), bifenil-2-il-di-terc-butilfosfina (8 mg, 0,03 mmol), terc-butoxido de sodio (37,0 mg, 0,39 mmol), THF anhidro (2 mL) y pirrolidina (0,027 mL, 0,33 mmol), bajo una atmósfera de argón (g) se calentó hasta 70 °C durante 14,5 h en un recipiente sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con algunas gotas de H₂O, se diluyó con DCM (15 mL), se filtró a través Celite® y concentró bajo presión reducida. El material resultante se sometió a purificación HPLC/MS preparativa de fase inversa para proporcionar 46,5 mg del compuesto del título (47,8 % de rendimiento).

m/z (ES+) M+1=354,2; HPLC tR=4,77 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 4H), 2,68 (quinteto, J=7,7 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,13 (ddd, J= 8,9, 6,3, 4,1 Hz, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 6H), 1,77 (dd, J=10,7, 9,2 Hz, 2H), 1,63 (td, J=5,4, 2,9 Hz, 1H), 1,31 (ddd, J=8,8, 5,2, 3,7 Hz, 1H), 1,08 (ddd, J=8,1, 6,3, 3,7 Hz, 1H).

5 Ejemplo 20

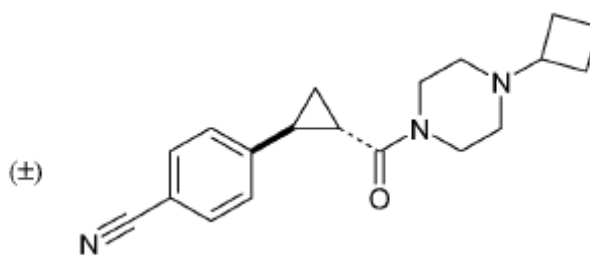
trans-{2-[4-(1H-Pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona



Una suspensión agitada de **13C** (50 mg, 0,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H pirazol (27 mg, 0,14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (10 mg, 0,014 mmol), Cs₂CO₃ (112 mg, 0,340 mmol) en una mezcla solvente DME/H₂O/EtOH (ca. 7:3:2, 0,690 mL), en un recipiente sellado que se purgó con argón (g) se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 160 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 7 días. La reacción se diluyó con 10% de isopropanol/DCM (5 mL) y se lavó con K₂CO₃ (ac., 2 mL). La fase acuosa se extrajo con 10% de isopropanol/DCM (2 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y concentraron bajo presión reducida. El material resultante se sometió a purificación HPLC/MS preparativa de fase inversa para proporcionar 15,0 mg del compuesto del título (31 % de rendimiento). m/z (ES+) M+1=351,2; HPLC tR=4,99 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,69 (dq, J= 7,9, 7,7 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 6H), 1,95 (dt, J=7,3, 3,7 Hz, 2H), 1,78 (dd, J=10,8, 9,3 Hz, 2 H), 1,63 (dd, J=7,9, 5,5 Hz, 2H), 1,38 (ddd, J=8,9, 5,3, 3,9 Hz, 1H), 1,19 (ddd, J=8,3, 6,3, 3,9 Hz, 1H).

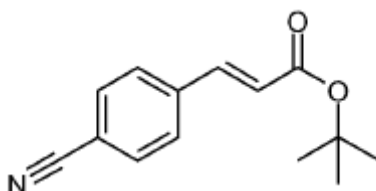
20 Ejemplo 21

trans-4-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo



Método 1.

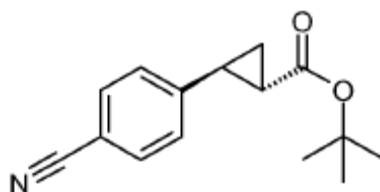
21A. *trans* t-Butil 3-(4-cianofenil) acrilato



Un recipiente de tres picos secado a la llama equipado con un termómetro, un embudo de adición y una entrada de N₂ se cargó con NaH (3,96 g, 1,1 eqs) y THF anhidro (120 mL). Se formó una suspensión con agitación moderada a temperatura ambiente. A esta suspensión se agregó por goteo mediante un embudo de adición una solución de t-Butil dietilfosfonoacetato (23,2 mL 1,1 eq.) disuelta en THF anhidro (20 mL), durante un período de 30 min. La suspensión se volvió transparente y de color amarillo claro. Se observó exotermia de 25 °C a 35 °C durante la adición. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Una solución de 4-cianobenzaldehído (11,3 g, 86,1 mmol, 1,0 eq) disuelta en THF anhidro (20 mL) se agregó a

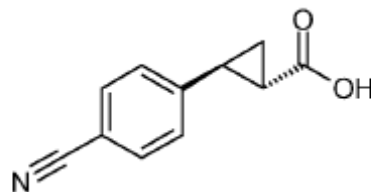
la mezcla de reacción por goteo mediante un embudo de adición durante un período de 30 min. Se observó exotermia de 25 °C a 35 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se observó el progreso de la reacción mediante ^1H NMR. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 mL) y solución sat. de NH_4Cl (150 mL). La capa orgánica se separó y se lavó, secuencialmente, con 25 mL de H_2O y 25 mL de solución sat. de NH_4Cl . Después de secarse sobre MgSO_4 la fase orgánica se evaporó a sequedad para proporcionar 20,0 g de **21A** como un sólido blanco (100 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) (ppm 1,56 (s, 9H) 6,47 (d, 1H) 7,53-7,64 (m, 3H) 7,68 (d, 2H)

21B. trans t-Butil 2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxilato



Un recipiente de fondo redondo se cargó con $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{I})\text{O}$ (37,9 g, 172,4 mmol, 2 eq.) y DMSO (450 mL). Se formó una solución transparente amarilla con agitación moderada bajo N_2 . A esta solución se agregó terc-butóxido de sodio (16,5 g, 172,4 mmol, 2 eqs) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó **21A** (20 g, 86,2 mmol, 1 eq) y el recipiente del acrilato se lavó con DMSO (50 mL). Se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se analizó utilizando espectroscopia ^1H NMR. Después de confirmar que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición secuencial de MTBE (500 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5-10% de EtOAc en heptanos para proporcionar 11,6 g de **21B** (54 % de rendimiento) (se encontró mediante ^1H NMR una pequeña cantidad de impurezas). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) (ppm 1,23-1,29 (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, 2H) 7,56 (d, 2H).

21C. Ácido trans 2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico



Un recipiente de fondo redondo se cargó con **21B** (11,6 g, 47,7 mmol, 1 eq) y MeOH (55 mL). Se formó una solución con agitación moderada. A la solución se agregó una solución de NaOH (5,7 g, 143,1 mmol, 3 eqs) en H_2O (30 mL). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se analizó utilizando ^1H NMR. Después de confirmar que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró a un tercio de su volumen y el resto de la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 50 mL de una solución de NaOH (0,5 M). La mezcla resultante se lavó con 2 x 25 mL de MTBE. Se separó la capa acuosa y se acidificó mediante la adición por goteo de HCl conc. hasta que el pH de la mezcla fue ~1. La mezcla acidificada se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a sequedad en un evaporador giratorio para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1-10% de MeOH en DCM. El producto se aisló como un único punto en TLC. Sin embargo, el análisis ^1H NMR de este producto indicó la presencia de una pequeña cantidad de impurezas. Este material se disolvió en una solución 1M de NaOH (30 mL) y se lavó con 2 x 25 mL de EtOAc. Se separó la capa acuosa y volvió a acidificar hasta un pH de ~1 mediante la adición por goteo de HCl conc. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se evaporó a sequedad para proporcionar 3,1 g de **21C** como un sólido blanco (36,4 % de rendimiento). Nota: una cantidad muy pequeña de impurezas seguían presentes en el material como reveló el análisis ^1H NMR. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,37-1,46 (m, 1H) 1,47-1,55 (m, 1H) 1,87-1,96 (m, 1H) 2,43-2,49 (m, 1H) 7,38 (d, 2H) 7,74 (d, 2H) 12,43 (s, 1H).

21D. trans-4-[2-(4-ciclobutylpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo

A una solución de **21C** (0,75 g, 4,01 mmol), 1-ciclobutylpiperazina, 2HCl (0,854 g, 4,01 mmol) y N-etildisopropilamina (2,79 mL, 16,03 mmol) en 20 mL de DMF a temperatura ambiente se agregó en porciones HATU (1,523 g, 4,01 mmol). Esto se agitó durante 60 min. y se concentró. La reacción se repartió entre EtOAc y HCl 1N. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y se hizo básica con NaOH 2N. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron. La

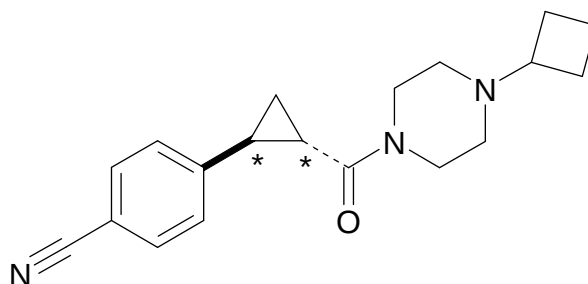
purificación se llevó a cabo utilizando un gradiente de 0% a 10% de MeOH en DCM. Fue necesaria una segunda purificación utilizando primero 100% de EtOAc y después 2-5% de MeOH en DCM lo que proporcionó 0,853 g de **21D** (68,8 % de rendimiento).

Método 2,

- 5 Un recipiente de vidrio se cargó con **13C** (250 mg, 0,69 mmol) y DMF anhidro (5 mL) y se purgó con argón (g). Mientras se agitaba, se agregaron cianuro de zinc (105 mg, 0,890 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (80 mg, 0,070 mmol). El recipiente se selló y la suspensión en agitación calentó hasta 80 °C. Después de aproximadamente 17 h, la reacción se dejó enfriar, se filtró a través una almohadilla de Celite®, se lavó con EtOAc y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con K₂CO₃ sat. ac. (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La goma resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-12 g; elución de gradiente: 0,5% de MeOH/DCM durante 3 min, después 0,5%-2% durante 3 min, se esperó a un 2% durante 2 min, 2%-3% durante 3 min, se esperó a un 3% de MeOH/DCM durante 3 min; a 30 mL/min) para proporcionar 210 mg de **21D** como un sólido (99 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=310,3; HPLC *t_R*=0,41 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80-7,67 (m, 2H), 7,39 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 2,69 (quinteto, *J*=7,7 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 2 H), 1,77 (ddd, *J*=11,4, 10,1, 1,7 Hz, 2H), 1,62 (dddd, *J*=14,8, 6,5, 3,4, 3,2 Hz, 2H), 1,46 (ddd, *J*=9,0, 5,3, 4,0 Hz, 1H), 1,27 (ddd, *J*=8,5, 6,3, 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 22

trans-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo, enantiómero 1

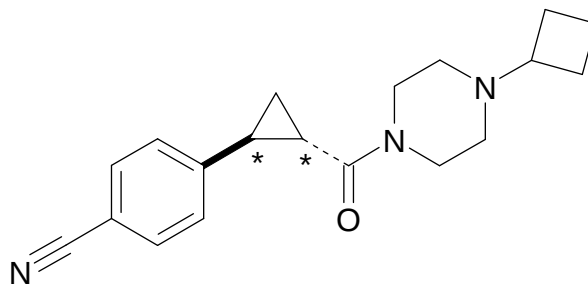


Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

- Se separó el **Ejemplo 21** (210 mg, 0,68 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico Berger Instruments MultiGram III utilizando las siguientes condiciones: 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 70,0 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-220 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 90 mg del compuesto del título como un sólido blanco (43 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, *t_R*=6,06 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x 250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. *m/z* (AP+) *M*+1=310,4, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 3,72-3,55 (m, 4H), 2,73 (quinteto, *J*=7,9 Hz, 1H), 2,54 (ddd, *J*= 8,9, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 3H), 1,30 (ddd, *J*=8,6, 6,1, 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo 23

trans-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo, enantiómero 2



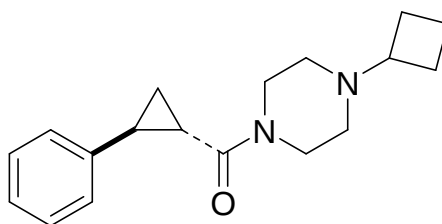
- Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 22** y se trató como

se describe en esta memoria. Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, t_R =7,47 min, en un ChiralPak AD-H de 4,6 x 250 mm, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (ES+) $M+1$ =310,4. En enantiómero resultante se sometió a purificación adicional mediante HPLC/MS preparativa de fase inversa. Las fracciones acuosas se concentraron y los sobranes se diluyeron con NaHCO₃ (5 mL) sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre M SO₄, se filtraron, concentraron al vacío para proporcionar 71 mg del compuesto del título como un sólido blanco (34 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, t_R =7,8 min, en 4,6 x 250mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) $M+1$ =310,4; HPLC t_R =1,56 min. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J =8,2 Hz, 2H), 3,76-3,54 (m, 4H), 2,73 (quinteto, J =7,9 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J =8,9, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,88 (quinteto, J =9,6 Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 1,30 (ddd, J =8,5, 6,2, 4,6 Hz, 1H).

Ejemplo 24

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)((1S, 2S)-2-fenilciclopropil)metanona



Se separó el **Ejemplo 4** (475 mg, 1,67 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico Berger Instruments MultiGram III utilizando las siguientes condiciones: 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 70,0 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-220 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 206 mg del compuesto del título como un sólido blanco (43 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, t_R =4,13 min, en 4,6 x 250mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) $M+1$ =285,4, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,11 (d, J =7 Hz, 2H), 3,72-3,55 (m, 4H), 2,73 (quinteto, J =7,9 Hz, 1H), 2,47 (ddd, J =9,0, 6,3, 4,0 Hz, 1H), 2,37-2,23 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,26 (ddd, J =8,2, 6,2, 4,3 Hz, 1H).

Análisis infrarrojo de espectro de dicroísmo circular vibracional (VCD)

Se usó VCD para confirmar las configuraciones absolutas de los **Ejemplos 24 y 25**. Esta técnica comprendió calcular el espectro VCD de los enantiómeros puros para los que se necesitaba determinar la configuración absoluta. El espectro calculado se comparó posteriormente con el espectro VCD experimental obtenido a partir de las sustancias quirales. La obtención de características espectrales específicas que concuerdan confirma la configuración absoluta de los enantiómeros. Los resultados de los análisis infrarrojos de dicroísmo circular vibracional (VCD) se combinaron con los cálculos según la teoría de funcionales de la densidad y los métodos de mecánica molecular del espectro VCD predicho para identificar las configuraciones absolutas de los enantiómeros de los **Ejemplos 24 y 25**.

Espectros VCD calculados: Se realizó una búsqueda de la mecánica molecular mediante Monte Carlo de los conformeros de baja energía del Ejemplo 25 usando un *MacroModel* en la interfaz gráfica *Maestro* (Schrödinger Inc.). Los 23 conformeros de menor energía identificados se usaron como puntos de partida y se minimizaron usando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) en un Gaussian 03. Se determinaron las estructuras optimizadas, las frecuencias/intensidades vibracionales armónicas, las fuerzas de rotación VCD y las energías libres a STP (incluidas las energías en el punto cero) para cada conformero. En estos cálculos, se usó la aproximación de gradiente generalizado (GGA) B3LYP para el funcional de intercambio y correlación. Específicamente, la GGA es la combinación del funcional de intercambio de Becke (funcional de intercambio híbrido de 3 parámetros HF/DFT [B3]) [Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 93, 98, 5648] con el funcional de correlación dinámica de Lee, Yang & Parr (LYP) [Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785]. En los cálculos se usó el conjunto de bases 6-31G* [Hariharan, P.C.; Pople, J.A. *Theor. Chim. Acta*, 1973, 28, 213]. Las simulaciones de los espectros infrarrojos y VCD para cada conformero se generaron usando un programa de ajuste de curvas propio para ajustar las curvas de Lorentz (ancho de línea 10 cm⁻¹) al espectro calculado. Así se realizaron las comparaciones directas entre los espectros simulados y los experimentales.

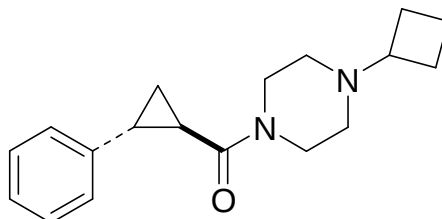
Espectro VCD experimental: Se disolvieron ~25 mgs del **Ejemplo 24** y ~25 mgs del Ejemplo 25 en 0,3 ml de d₆-dmsO cada uno y luego se cargaron por separado en una célula infrarroja BaF₂ de 0,1 mm para análisis a resolución 4 cm⁻¹ usando un protocolo de análisis VCD de fuente dual y 4 h. El análisis se realizó utilizando un instrumento BioTools ChiralIR. El instrumento tenía incorporado un solo modulador fotoelástico para modulación de polarización

a 37.024 kHz con un retardo de $\lambda/4$ (optimizado para captar la región espectral centrada entorno a 1400 cm^{-1}). Se usó amplificación sincronizada con una constante de tiempo de $30\mu\text{s}$ y un filtro de paso alto a 20 kHz y un filtro de paso bajo a 4 kHz.

- 5 **Resultados:** Se compararon los espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) en infrarrojo experimentales con los espectros VCD calculados y se comprobó que la estructura del **Ejemplo 24** era coherente con una configuración *S, S* y la estructura del **Ejemplo 25** era coherente con una configuración *R, R*.

Ejemplo 25

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)((1*R*, 2*R*)-2-fenilciclopropil)metanona

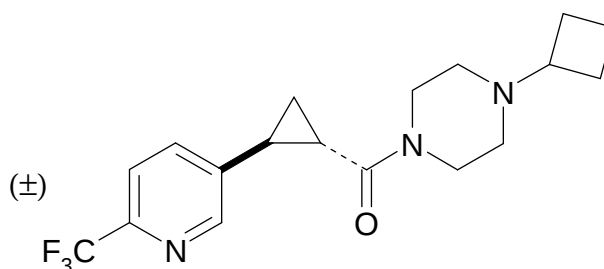


- 10 Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 24** y se trató como se describe en esta memoria. 188 mg del compuesto del título se aisló como un sólido blanco (40 % de rendimiento).
Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, $t_R=4,5$ min, en un ChiralPak AD-H de $4,6 \times 250$ mm, columna
de 5 micrones, $2,37\text{ mL/min}$, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO_2 supercrítico, UV-DAD y
detección MS. m/z (AP+) $M+1=285,4$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,23 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,14-7,07
15 (m, 2 H), 3,75-3,54 (m, 4H), 2,73 (quinteto, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,47 (ddd, $J=9,0, 6,3, 4,3$ Hz, 1H), 2,36- 2,23 (m, 4H),
2,08-1,98 (m, 2H), 1,95 (td, $J=4,4, 3,7$ Hz, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,58 (d,
 $J=1,2$ Hz, 2H), 1,26 (ddd, $J=8,2, 6,4, 4,3$ Hz, 1H).

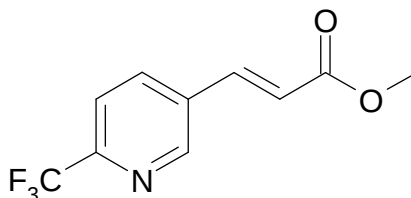
La configuración absoluta del **Ejemplo 25** resultó coherente con una configuración *R, R* mediante el análisis infrarrojo VCD establecido en el **Ejemplo 24**.

Ejemplo 26

trans-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropil) metanona



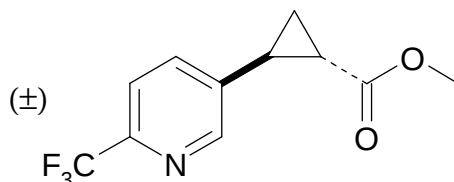
26A. 3-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (*E*)-metilo



- 25 A una solución agitada de trimetil fosfonoacetato (0,510 mL, 3,14 mmol) en THF (15 mL) a 0°C se agregó NaH (88,0 mg, 3,3 mmol). Después de agitarse durante aproximadamente 20 min, la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió nuevamente a 0°C . Se agregó por goteo 6-(trifluoro-metil)nicotinaldehído (500 mg, 2,86 mmol), que se ofrece comercialmente por Oakwood Productos, Inc. (1741 Old Dunbar Rd., West Columbia, SC 29172), en THF (5 mL) durante 2 min. Se dejó que el baño dejara de evolucionar y la reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 24 h. La reacción se inactivó con H_2O (50 mL) se diluyó con EtOAc (100 mL). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con H_2O (2 x 20 mL), salmuera (5 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 670 mg de **26A**
- 30

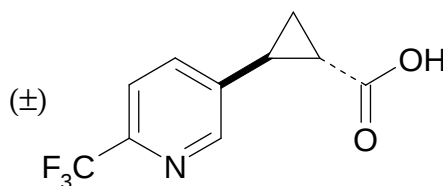
con un 85% aproximadamente de pureza como un sólido blanco (86 % de rendimiento). Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ES+) $M+1=232,1$; HPLC $t_R=1,07$ min. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (dd, $J=2,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,99 (dt, $J=8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 6,59 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

26B. trans-Metil 2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropanocarboxilato



A una mezcla vigorosamente agitada de NaH (31,0 mg, 1,16 mmol) en DMSO (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón (g) se agregó $(CH_3)_3S(l)O$ (248 mg, 1,12 mmol) en pequeñas pociones durante aproximadamente 1 min. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 20 min. Una solución DMSO (1 mL) de **26A** (200 mg, 0,870 mmol) se agregó por goteo durante aproximadamente 1 min. La reacción se dejó en agitación durante 5 h, se desactivó con H_2O (25 mL) y se extrajo en EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (1 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 -12 g; elución de gradiente: 0,25% de MeOH/DCM durante 3 min, después 0,25-4% de MeOH/DCM durante 14 min a 25 mL/min) para proporcionar 22,0 mg **26B** (10 % de rendimiento). m/z (ES+) $M+1=246,1$; HPLC $t_R=1,09$ min. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 2,60 (ddd, $J=9,6, 6,1, 4,1$ Hz, 1H), 2,00 (ddd, $J=8,6, 5,6, 4,1$ Hz, 1H), 1,73 (dt, $J=9,2, 5,1$ Hz, 1H), 1,38 (ddd, $J=8,6, 6,4, 5,1$ Hz, 1H).

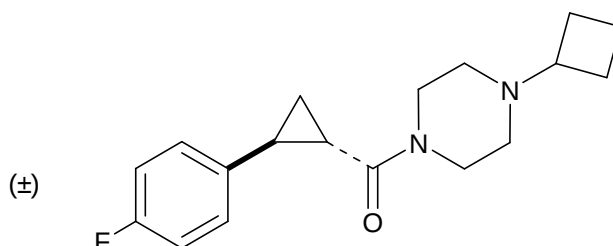
26C. Ácido trans-2-[6-(Trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico



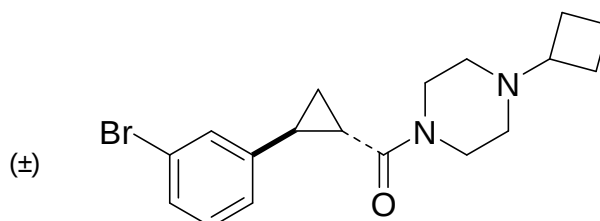
A una solución agitada de **26B** (22 mg, 0,09 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente se agregó monohidrato de LiOH (11 mg, 0,26 mmol) como una suspensión en H_2O (0,500 mL). La reacción se dejó en agitación durante 14 h, se acidificó hasta un pH de 4 mediante HCl 1N (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 16 mg de **26C** (79 % de rendimiento). m/z (ES+) $M+1=232,0$; HPLC $t_R=1,86$ min. 1H NMR (500 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8,56 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,78-7,65 (m, 2H), 2,62-2,47 (m, 1H), 1,97 (ddd, $J=9,0, 4,7, 4,6$ Hz, 1H), 1,63 (ddd, $J=9,4, 5,0, 4,8$ Hz, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

26D. trans-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropil]metanona

A una solución agitada de **26C** (16 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0,050 mL, 0,28 mmol) y TBTU (23 mg, 0,070 mmol). Después de agitarse durante 2 min, se agregó **4A** (16 mg, 0,08 mmol) en una porción. Después de agitarse durante 19 h, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó sucesivamente con K_2CO_3 diluido ac. (5 mL), H_2O (2 mL) y salmuera (3 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (alúmina básica-8 g; elución de gradiente: 5% de EtOAc/ Hexano durante 1 min luego 5-100% de EtOAc/Hexano sobre 13 min a 18 mL/min) para proporcionar 8,7mg de **26D** (36 % de rendimiento). m/z (ES+) $M+1=285,2$; HPLC $t_R=0,75$ min. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (dd, $J=2,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,2, 2,1$ Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 4H), 2,74 (quinteto, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,60 (ddd, $J=9,0, 6,3, 4,0$ Hz, 1H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,05 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,35 (ddd, $J=8,7, 6,31, 4,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 27*trans*-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metanona

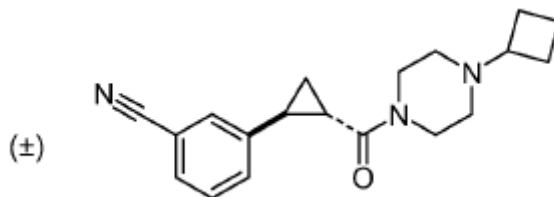
Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 10** utilizando ácido 4-fluorocinámico, comercializado por, por ejemplo, Sigma-Aldrich y **4A** para proporcionar 42 mg del compuesto del título como un polvo blanco (24 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=303,2; HPLC *t_R*=0,72 min. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,72 (quinteto, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,64 (br s, 4H), 6,96 (m, 2 H), 7,09 (m, 2H).

Ejemplo 28*trans*-[2-(3-Bromofenil)ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona**Método 1.**

Este ejemplo se preparó de conformidad con el Ejemplo 10 utilizando 3- ácido bromocinámico, comercializado por, por ejemplo, Sigma-Aldrich y 4A para proporcionar 24 mg del compuesto del título como un polvo blanco (17 % de rendimiento). *m/z* (AP+) *M*=363,4; HPLC *t_R*=7,60 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,20 (m, 1H), 1,37 (t, *J*=5,0 Hz, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (br s, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,42 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 2H).

Método 2.

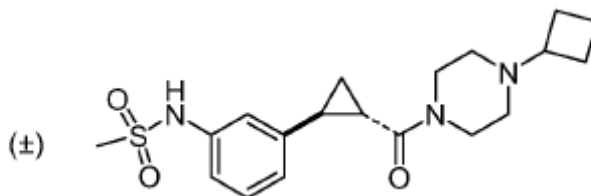
Una suspensión de NaH (7,22 g, 0,18 mol) en DMSO (200 mL) se calentó a 75°C durante 30 min. y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó Me₃SOI (38,8 g, 0,18 mol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min. a temperatura ambiente. **33A** (19,0 g que contenía 44,0 mmol según el rendimiento cuantitativo de la etapa previa) se disolvió en DMSO (200 mL) se agregó por goteo mediante un embudo de adición durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó H₂O (400 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 600 mL, 2 x 400 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 300 mL), salmuera (1 x 300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCVC) eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (100:0:0 a 95:5:1). El sólido anaranjado resultante se volvió a cristalizar en MeOH (40 mL), se lavó con MeOH frío y se secó al vacío para proporcionar 5,7 g del compuesto del título (36%) como cristales blancos. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19-1,29 (m, 1H) 1,59-1,77 (m, 3H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,90-1,99 (m, 1H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,24-2,36 (m, 4H) 2,39-2,50 (m, 1H) 2,65-2,78 (m, 1H) 3,56-3,74 (m, 4H) 7,05 (d, *J*=7,7 Hz, 1H) 7,14 (t, *J*=7,8 Hz, 1H) 7,20 (t, *J*=1,7 Hz, 1H) 7,29-7,35 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3, 16,2, 23,2, 24,8, 27,0, 42,0, 45,4, 49,0, 49,7, 60,0, 122,6, 125,1, 128,8, 129,3, 130,0, 143,5, 169,8, (*M*+H)⁺=363,80.

Ejemplo 29*trans*-3-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo

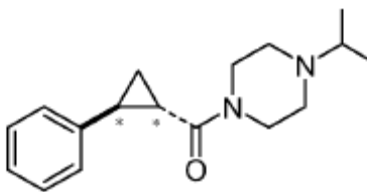
- 5 Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 21** utilizando el **Ejemplo 28** para proporcionar 31 mg del compuesto del título como un polvo blanco (36 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=310,2; HPLC *t*R= 0,71 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): (1,22 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (br s, 4H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,68 (quinteto, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,63 (br s, 2H), 7,45 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,64 (s, 1H).

Ejemplo 30

- 10 *trans*-N-{3-[2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}metanosulfonamida



- 15 Este ejemplo se preparó de conformidad con el **Ejemplo 18** utilizando el **Ejemplo 28** para proporcionar 7 mg del compuesto del título como un polvo blanco (7 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=378,2; HPLC *t*R=4,26 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): (1,16 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 6H), 2,69 (quinteto, *J*=7,8 Hz, 1H), 2,97 (s, 3 H), 3,47 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 6,89 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,23 (dd, *J*=7,8 Hz, 1H), 9,61 (s, 1 H).

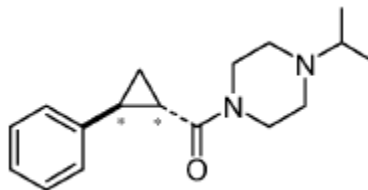
Ejemplo 31*trans*-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 1

- 20 Nota: * se designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta relativa.

- 25 Se separó el **Ejemplo 1** (76 mg, 0,28 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento Berger Instruments MultiGram II de cromatografía de fluido supercrítico utilizando las siguientes condiciones: 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 50,0 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-220 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 32,4 mg del compuesto del título como un sólido blanco (43 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, *t*R=3,92 min, en 4,6 x 250mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. *m/z* (AP+) *M*+1=273,4, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23-7,30 (m, 2H) 7,14-7,20 (m, 3H) 3,39-3,70 (m, 4H) 2,60-2,71 (m, 1H) 2,33-2,46 (m, 4H) 2,22-2,31 (m, 2H) 1,38 (ddd, *J*=9,0, 5,3, 3,9 Hz, 1H) 1,18 (ddd, *J*=8,2, 6,3, 3,9 Hz, 1H) 0,96 (d, *J*=6,7 Hz, 6H).
- 30

Ejemplo 32

trans-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 2

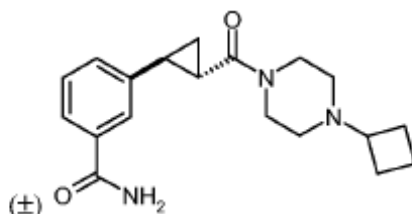


Nota: * se designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta relativa.

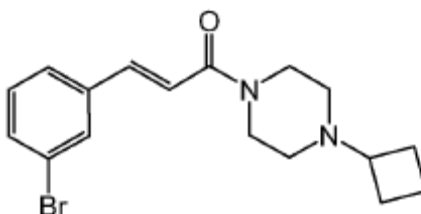
Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 31** y se trató como se describe en la presente memoria proporcionar 31,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (41 % de rendimiento). Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99% ee, tR=5,16 min, en 4,6 x 250mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 2,37 mL/min, 20:80 (MeOH que contiene un 0,5% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD y detección MS. m/z (AP+) M+1=73,4, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,23-7,30 (m, 2H) 7,14-7,21 (m, 3H) 3,40-3,67 (m, 4 H) 2,60-2,71 (m, 1H) 2,33-2,47 (m, 4H) 2,22-2,33 (m, 2H) 1,38 (ddd, J=9,0, 5,3, 3,9 Hz, 1H) 1,18 (ddd, J=8,2, 6,3, 3,9 Hz, 1H) 0,96 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 33

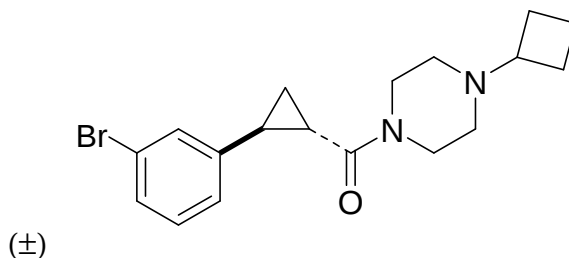
3-(*trans*-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



33A. *trans*-3-(3-Bromofenil)-1-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



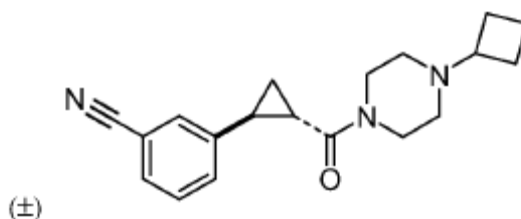
En un recipiente de fondo redondo de 500 mL se agregaron ácido *trans*-3-(3-bromofenil)acrílico (10,0 g, 44,0 mmol), HATU (20,1 g, 52,9 mmol), DMF anhidro (130 mL) y DIPEA (18,4 mL, 0,11 mol). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Se agregaron hidrócloruro de 1-ciclobutilpiperazina (10,3 g, 48,5 mmol), DMF (20 mL) y DIPEA (20 mL, 0,11 mol) a otro recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que se homogeneizó. La solución que contenía la amina se agregó por goteo a la primera solución y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró el DMF al vacío a 60°C y el semisólido resultante se disolvió con EtOAc (800 mL) y NaHCO₃ sat. (300 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCVC) eluyendo con Hexano/EtOAc/NH₄OH 100:0:0 a 0:99:1 para proporcionar 19 g de **33A** (>100 % de rendimiento) como un sólido beige. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,62-2,14 (m, 6H) 2,32-2,47 (m, 4H) 2,73-2,86 (m, 1H) 3,58-3,83 (m, 4H) 6,86 (d, J=15,5 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,44 (dd, J=15,0, 7,9 Hz, 2H), 7,56 (d, J=15,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J=1,7 Hz, 1H).

33B. (trans-2-(3-Bromofenil)ciclopropil)(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona**Método 1.**

Una suspensión de NaH (7,22 g, 0,18 mol) en DMSO (200 mL) se calentó a 75°C durante 30 min. y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó Me₃SOI (38,8 g, 0,18 mol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min. a temperatura ambiente. Se agregó por goteo mediante un embudo de adición durante 30 min 33A (19,0 g que contenía 44,0 mmol según el rendimiento cuantitativo de la etapa previa) disuelto en DMSO (200 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó H₂O (400 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 600 mL, 2 x 400 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 300 mL), salmuera (1 x 300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCVC) eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (100:0:0 a 95:5:1). El sólido anaranjado resultante se volvió a cristalizar en MeOH (40 mL), se lavó con MeOH frío y se secó al vacío para proporcionar 5,7 g 33B (36%) como cristales blancos. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19-1,29 (m, 1H) 1,59-1,77 (m, 3H) 1,76-1,90 (m, 2H) 1,90-1,99 (m, 1H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,24-2,36 (m, 4H) 2,39-2,50 (m, 1H) 2,65-2,78 (m, 1H) 3,56-3,74 (m, 4H) 7,05 (d, J=7,7 Hz, 1H) 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1H) 7,20 (t, J=1,7 Hz, 1H) 7,29-7,35 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3, 16,2, 23,2, 24,8, 27,0, 42,0, 45,4, 49,0, 49,7, 60,0, 122,6, 125,1, 128,8, 129,3, 130,0, 143,5, 169,8, (M+H)⁺=363,80.

Método 2.

También se preparó 33B de conformidad con el **Ejemplo 10** utilizando ácido 3-bromocinámico, comercializado por, por ejemplo, Sigma-Aldrich y 4A para proporcionar 24 mg del compuesto del título como un polvo blanco (17 % de rendimiento). m/z (AP+) M=363,4; HPLC tR=7,60 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): (1,20 (m, 1H), 1,37 (t, J=5,0 Hz, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (br s, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,42 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 2H).

33C. 3-((trans-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzonitrilo

Se agregó cianuro de zinc (194 mg, 1,65 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (127 mg, 0,11 mmol) a 33B (400mg, 1,10 mmol) en DMF (2,5 mL). La mezcla de reacción resultante se tapó y calentó hasta 100 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se repartió entre una solución 2M de NaOH y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 100ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el material en bruto se purificó en HPLC preparativa MS utilizando el método gradiente de 35 a 55% de pH elevado largo. Método (ACN in H₂O tampón de carbonato de amonio, 25 min.) en una columna Waters de fase inversa XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 mm. 210 mg de 33C (61,6 % de rendimiento) se aisló como un aceite transparente. ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,37 (ddd, J =8,50, 6,15, 4,49 Hz, 1H) 1,54-1,60 (m, 1H) 1,68-1,80 (m, 2H) 1,84-1,97 (m, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,29-2,41 (m, 5H) 2,46 (ddd, J=9,28, 6,15, 4,49 Hz, 1H) 2,73-2,85 (m, 1H) 3,56-3,81 (m, 4H) 7,43-7,58 (m, 3H) ES(M+H)⁺=310,2.

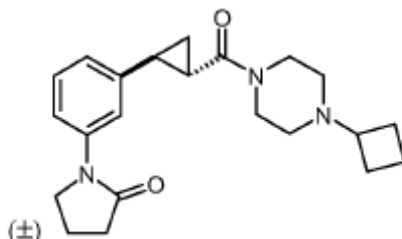
33D. 3-((trans-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida

Se disolvió 33C (180 mg, 0,58 mmol) en THF (3 mL) y se agregó a acetamida (687 mg, 11,64 mmol) y cloruro de paladio(II) (61,9 mg, 0,35 mmol) en H₂O (1 mL). Esta suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente se elevó la temperatura a 50 °C y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró en un cartucho Varian C18 de fase inversa y el cartucho se lavó con MeOH. El material en bruto se purificó en HPLC MS preparativa utilizando método gradiente de 25 a 45% de pH elevado largo (ACN en tampón H₂O de carbonato de amonio, 25 min.) en XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 mm, columna Waters de fase reversa. La evaporación de las fracciones puras deseadas proporcionó 105 mg de 33D (55,1 % de rendimiento). ¹H

NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28-1,39 (m, 1H) 1,63-1,79 (m, 3H) 1,80-1,96 (m, 2H) 1,97-2,13 (m, 3H) 2,32 (q, J=4,82 Hz, 4H) 2,56 (ddd, J=9,28, 5,76, 4,10 Hz, 1H) 2,65-2,83 (m, 1H) 3,54-3,77 (m, 4H) 5,58 (br. s., 1H) 6,07 (br. s., 1H) 7,30-7,43 (m, 2H) 7,52-7,61 (m, 2H), ES (M+H)⁺ =328,3.

Ejemplo 34

5 *trans*-1-(3-(2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona



Método 1.

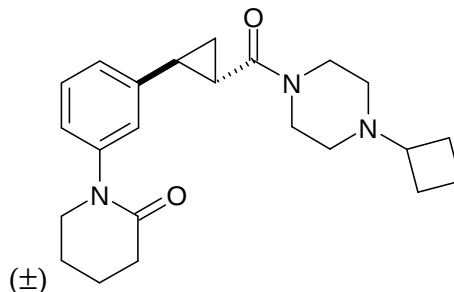
Un tubo para microondas secado a la llama se cargó con Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,034 mmol), Xantfos (58 mg, 0,098 mmol), Cs₂CO₃ (0,75 g, 2,31 mmol) y pirrolidin-2-ona (168 mg, 1,98 mmol). El tubo se lavó con N₂. A otro recipiente de 5 mL se agregó 33B (600 mg, 1,65 mmol) y 1,4-dioxano (6,6 mL). Se insufló N₂ a través de la solución durante 30 min. Esta solución se agregó al tubo para microondas mediante una jeringa y se selló con una tapa. La mezcla de reacción se agitó durante 42 h a 100°C en un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH sobre gel de sílice. El solvente se separó al vacío y el residuo se purificó mediante fase normal Gilson (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, Flujo: 16 mL/min, columna de 40 g, 0→2 min (100:0:1); 2→7 min (99:1:1); 7→55 min (99:1:1); 55→60 min (95:5:1); 60→85 min (95:5:1)) para proporcionar 600 mg del compuesto del título (99 % de rendimiento). Esta se purificó una vez más mediante fase inversa (H₂O:ACN, Flujo: 3mL/min, columna de 12 g, 0→2 min (100:0); 2→22 min (5:95); 22→30 min (5:95)). El producto purificado se liofilizó en H₂O:ACN (7:3) (5 mL) para proporcionar 383 mg del compuesto del título (63%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21-1,32 (m, 1 H) 1,58-1,76 (m, 3H) 1,77-1,92 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 3H) 2,07-2,21 (m, 2H) 2,23-2,36 (m, 4H) 2,41-2,52 (m, 1H) 2,61 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 2,63-2,78 (m, 1H) 3,57-3,70 (m, 4H) 3,83 (t, J=7,0 Hz, 2H) 6,87-6,89 (m, 1H) 7,25 (t, J=7,9 Hz, 1H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,44-7,45 (m, 1H). (M+H)⁺=368,32.

Método 2.

El compuesto del título se preparó de manera alternativa de conformidad con el **Ejemplo 16** utilizando **Ejemplo 28** para proporcionar 5 mg del compuesto del título como un polvo blanco (5 % de rendimiento). *m/z* (ES⁺) M+1= 368,2; HPLC t_R=1,23 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (br s, 6H), 2,52 (br m, 2H), 2,68 (quinteto, J=7,8 Hz, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,85 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 35

trans-1-(3-(2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona

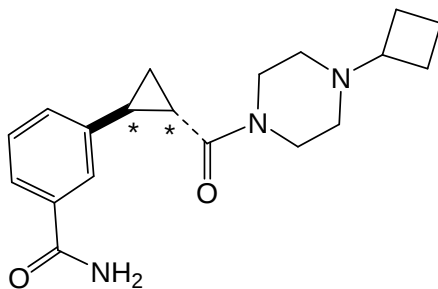


Un tubo para microondas secado a la llama se cargó con Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,017 mmol), Xantfos (29 mg, 0,049 mmol), Cs₂CO₃ (377 mg, 1,16 mmol) y δ -valerolactama (98 mg, 0,99 mmol). El tubo se lavó con N₂. A otro recipiente de 5 mL se agregó **33B** (300 mg, 0,826 mmol) y 1,4-dioxano (3,3 mL). Se insufló N₂ a través de la solución durante 30 min. Esta solución se agregó luego al tubo para microondas mediante una jeringa y se selló con una tapa. La mezcla de reacción se agitó durante 42 h a 100°C en un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH sobre gel de sílice. El solvente se separó al vacío y el residuo se purificó mediante columna Gilson HPLC de fase normal: Silicycle® UltraPure IscoTM compatible de 40 g SiliaFlash® F60, 40-63 μ m 60 A (CH₂Cl₂:MeOH:N₄OH, Flujo: 16 mL/min, columna de 40 g, 0→2 min (100:0:1); 2→7 min (99:1:1); 7→55 min (99:1:1); 55→60 min (97:3:1); 60→85 min (97:3:1)) para proporcionar 160 mg del compuesto del título (51 % de

rendimiento). Se purificó una vez más mediante columna de fase inversa: Silicycle® UltraPure Isco™ compatible 40 g SiliaBond® C18 17% (H₂O:ACN, Flujo: 30 mL/min, columna de 12 g, 0→2 min (100:0); 2→22 min (5:95); 22→30 min (5:95)). El producto purificado se liofilizó en H₂O:ACN (7:3) (5 mL) para proporcionar 127 mg del compuesto del título (40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15-1,26 (m, 1H) 1,51-2,05 (m, 12H) 2,19-2,30 (m, 4H) 2,38-2,55 (m, 3H) 2,59-2,74 (m, 1H) 3,51-3,65 (m, 6H) 6,91-6,97 (m, 2H) 6,98-7,04 (m, 1H) 7,19-7,28 (m, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 16,1, 21,4, 23,0, 23,5, 25,2, 27,0, 32,8, 41,9, 45,3, 49,0, 49,7, 51,7, 60,0, 124,1, 124,6, 129,2, 142,2, 143,6, 170,0, 170,2, (M+H)⁺=382,15.

Ejemplo 36

3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1



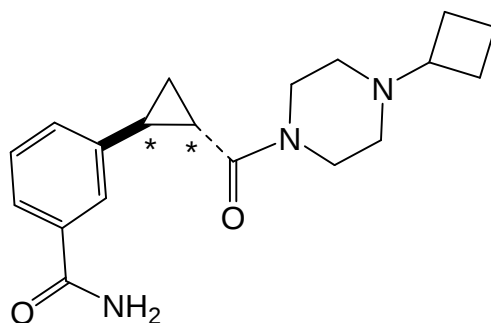
Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Se separó el **Ejemplo 33** (90 mg, 0,27 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Instruments MiniGram utilizando las siguientes condiciones: 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10,0 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% de DMEA):CO₂ supercrítico, UV-215 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido blanco (41 % de rendimiento). *m/z* (TOF ES+) *M*+1=410; HPLC *t_R*=0,55 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* calc. para C₁₉H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺, 328,20195, encontrados, 328,20160; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 1,27-1,45 (m, 1H) 1,54-1,78 (m, 3H) 1,79-1,94 (m, 2H) 1,96-2,13 (m, 3H) 2,31 (t, *J*=5,08 Hz, 4H) 2,45-2,62 (m, 1H) 2,72 (quin, *J*=7,81 Hz, 1H) 3,52-3,79 (m, 4H) 5,86 (br. s., 1H) 6,22 (br. s., 1H) 7,30-7,42 (m, 2H) 7,48-7,71 (m, 2H), [α]_D=+171,6 ° (*c*=0,257, MeOH) Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*=3,36 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% de dimetiletilamina): CO₂ supercrítico, UV-DAD.

Ejemplo 37

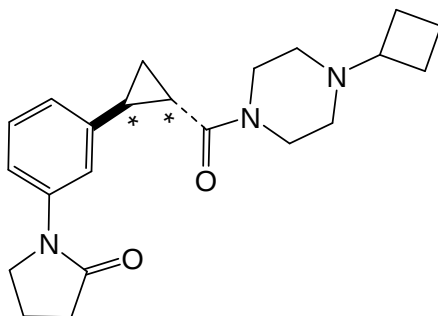
3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-Carbonil)ciclopropil)benzamida,

enantiómero 2



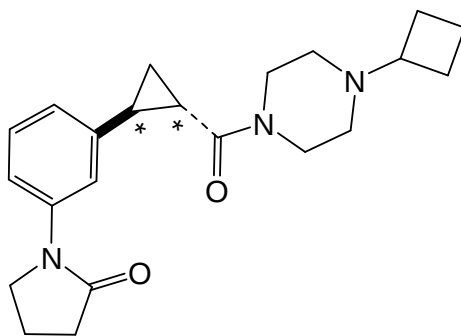
Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 36** y se trató como se describe en esta memoria. Se aislaron 42 mg del compuesto del título como un sólido blanco (47 % de rendimiento). *m/z* (TOF ES+) *M*+1=410; HPLC *t_R*=0,56 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* para C₁₉H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺, 328,20195, encontrados, 328,20169; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,33 (ddd, *J*=8,30, 6,15, 4,30 Hz, 1H) 1,63-1,79 (m, 3H) 1,8-1,95 (m, 2H) 1,99-2,10 (m, 3H) 2,32 (q, *J*=4,69 Hz, 4H) 2,55 (ddd, *J*=8,98, 6,25, 4,30 Hz, 1H) 2,73 (dq, *J*=8,01, 7,75 Hz, 1H) 3,57 3,75 (m, 4H) 5,70 (br. s., 1H) 6,12 (br. s., 1H) 7,30-7,41 (m, 2H) 7,55-7,62 (m, 2H), [α]_D=-170,4° (*c*=0,260, MeOH); Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*=4,30 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA):CO₂ supercrítico, UV-DAD.

Ejemplo 381-(3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona, enantiómero 1

Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

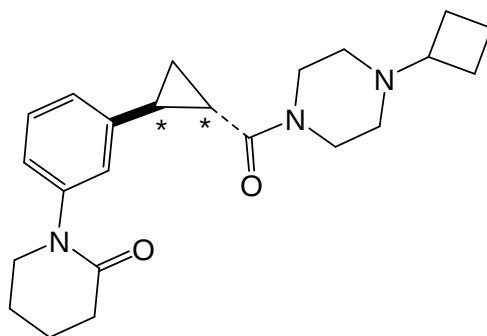
- 5 Se separó el **Ejemplo 34** (580 mg, 1,58 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Instruments MiniGram utilizando las siguientes condiciones: 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10,0 mL/min, 55:45 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA): CO₂ supercrítico, UV-215 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 232,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (40,1 % de rendimiento). *m/z* (ES+) M+1=368,3; HPLC *t_R*=0,99 min, *m/z* para C₂₂H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺, 368,23325, encontrados, 368,23233; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,34 (ddd, *J*=8,50, 6,35, 4,30 Hz, 11-1) 1,54 (ddd, *J*=9,18, 5,27, 4,30 Hz, 1H) 1,68-1,79 (m, 2H) 1,83-1,98 (m, 2H) 2,01-2,12 (m, 2H) 2,18 (quin, 2H) 2,21-2,28 (m, 1H) 2,29-2,48 (m, 5H) 2,59 (t, *J*=8,01 Hz, 2H) 2,79 (t, *J*=7,81 Hz, 1H) 3,51-3,86 (m, 4H) 3,92 (t, *J*=7,03 Hz, 2H) 7,00 (dt, *J*=7,71, 1,22 Hz, 1H) 7,29 (t, *J*=7,81 Hz, 1H) 7,36 (ddd, *J*=8,20, 2,15, 0,98 Hz, 1H) 7,44 (t, *J*=1,95 Hz, 1H), [α]_D=+151,9 ° (*c*=1,04, MeOH) Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*=3,27 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 55:45 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA) :CO₂ supercrítico, UV-DAD.

Ejemplo 391-(3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)pirrolidin-2-ona, enantiómero 2

- 20 Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 38** y se trató como se describe en esta memoria. Se aislaron 217,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (37,6 % de rendimiento). *m/z* (TOF ES+) M+1=368,3; HPLC *t_R*=0,99 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* para C₂₂H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺, 368,23325, encontrados, 368,23219; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,33 (ddd, *J*=8,40, 6,45, 4,30 Hz, 1H) 1,54 (dd, *J*=9,18, 4,10 Hz, 1 H) 1,67-1,80 (m, 2H) 1,83-1,96 (m, 1H) 1,90 (quin, *J*=9,86 Hz, 1H) 2,06 (td, *J*=7,03, 4,30 Hz, 2H) 2,12-2,26 (m, 1H) 2,12-2,26 (m, *J*=15,33, 8,20, 7,76, 7,76 Hz, 2H) 2,30-2,43 (m, 2 H) 2,35 (td, *J*=10,55, 4,69 Hz, 3H) 2,59 (t, *J*=8,01 Hz, 2H) 2,78 (quin, *J*=7,91 Hz, 1H) 3,56- 3,67 (m, 2H) 3,67-3,80 (m, 2H) 3,91 (t, *J*=7,03 Hz, 2H) 6,99 (d, *J*=7,81 Hz, 1H) 7,29 (t, *J*= 8,01 Hz, 1H) 7,34-7,38 (m, 1H) 7,41-7,46 (m, 1H), [α]_D=-151,3 ° (*c*=1,00, MeOH); Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*=4,85 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 55:45 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA): CO₂ supercrítico, UV-DAD.

Ejemplo 401-(3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona, enantiómero 1

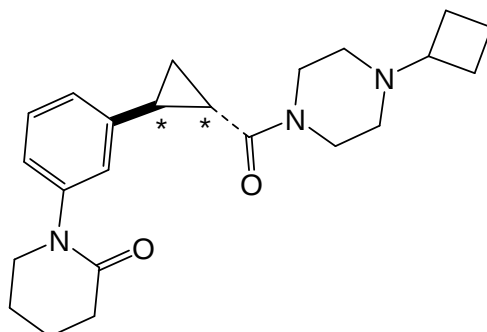


Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

Se separó el **Ejemplo 35** (90 mg, 0,27 mmol) en enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Instruments MiniGram utilizando las siguientes condiciones: 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10,0 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA):CO₂ supercrítico, UV-215 nm. El enantiómero aislado se eliminó del solvente bajo presión reducida y se colocó bajo alto vacío para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido blanco (41 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=382,3; HPLC *t_R*=1,03 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* para C₂₃H₃₁N₃O₂ [M+H]⁺, 382,24890, encontrados, 382,24803; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,34 (ddd, *J*=8,59, 6,25, 4,30 Hz, 1H) 1,54 (ddd, *J*=9,57, 4,69, 4,49 Hz, 1H) 1,67-1,81 (m, 2H) 1,83-2,01 (m, 6H) 2,06 (td, *J*=7,13, 4,49 Hz, 2H) 2,26 (dd, *J*=8,01, 4,88 Hz, 1H) 2,30-2,45 (m, 1H) 2,36 (td, *J*=10,06, 5,66 Hz, 4H) 2,51 (t, *J*=6,05 Hz, 2H) 2,78 (quin, *J*=7,9 Hz, 1H) 3,57-3,79 (m, 6H) 7,05 (t, *J*=1,76 Hz, 1H) 7,08 (d, *J*=7,81 Hz, 1H) 7,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,33 (t, *J*=7,81 Hz, 1H), [α]_D=+145,8° (c=1,59, MeOH) Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*= 2,98 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA): CO₂ supercrítico, UV-DAD.

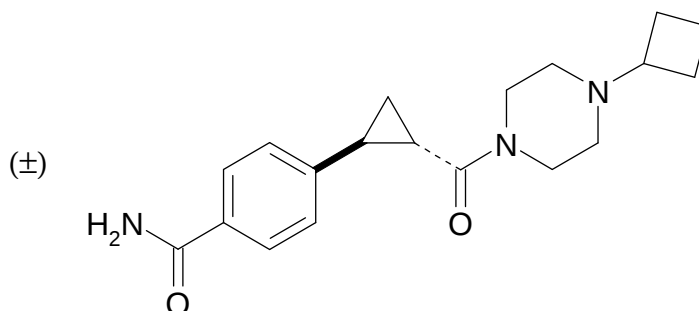
15 **Ejemplo 41**

1-(3-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)fenil)piperidin-2-ona, enantiómero 2



Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

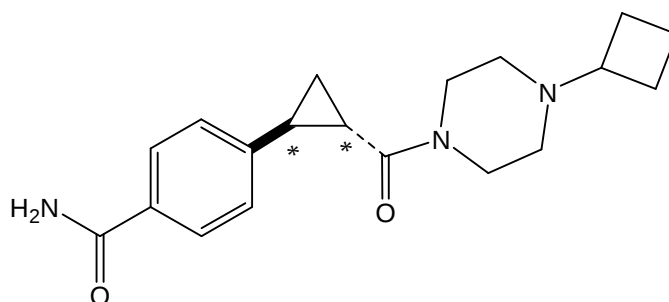
Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 40** y se trató como se describe en esta memoria. Se aislaron 42 mg del compuesto del título como un sólido blanco (47 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=382,3; HPLC *t_R*=1,04 min.; HPLC *t_R*=0,56 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* para C₂₃H₃₁N₃O₂ [M+H]⁺, 382,24890, encontrados, 382,24755; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,31 (ddd, *J*=8,40, 6,25, 4,49 Hz, 1H) 1,51 (ddd, *J*=9,18, 4,88, 4,69 Hz, 1H) 1,65-1,76 (m, 2H) 1,81-1,97 (m, 6H) 1,99-2,09 (m, *J*=7,23, 7,03, 7,03, 2,54 Hz, 2H) 2,22 (dd, *J*=7,81, 4,69 Hz, 1H) 2,28-2,41 (m, 1H) 2,32 (td, *J*=10,06, 5,66 Hz, 4H) 2,47 (t, *J*=6,25 Hz, 2H) 2,75 (quin, *J*=7,91 Hz, 1H) 3,53-3,75 (m, 6H) 7,02 (t, *J*=1,95 Hz, 1H) 7,05 (d, *J*= 7,81 Hz, 1H) 7,09 (d, *J*=7,81Hz, 1H) 7,30 (t, *J*=7,81 Hz, 1H), [α]_D=-138,7° (c=2,73, MeOH); Análisis SFC quiral analítico de objetivo final >99%ee, *t_R*=3,66 min, en 10 x 250 mm ChiralPak AD-H, columna de 5 micrones, 10 mL/min, 40:60 (isopropanol que contenía 0,1% DMEA): CO₂ supercrítico, UV-DAD.

Ejemplo 424-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida**Método 1.**

- 5 Se calentaron **21D** (1,173 g, 3,79 mmol) y KOH molido (0,306 mL, 9,48 mmol) en terc-butanol (30 mL) a 55 °C durante 20 h. Se agregó H₂O y la solución concentró a aproximadamente 20 ml para inducir la precipitación. El producto se recogió por filtración y se lavó con H₂O para proporcionar 0,864 g del compuesto del título (69,6 % de rendimiento). *m/z* (ES+) *M*+1=328,23.

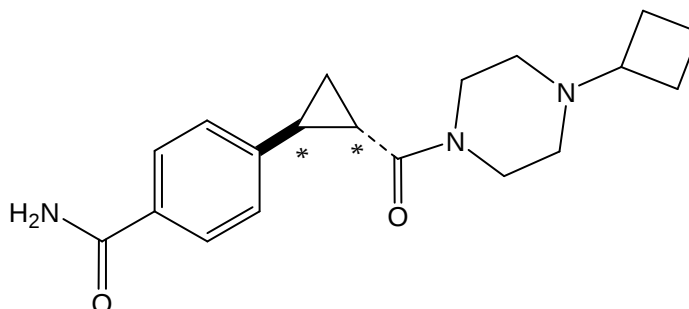
Método 2.

- 10 A una solución agitada de **21D** (40 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (5:1, 0,600 mL) a temperatura ambiente se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)] platino (II) (11 mg, 0,030 mmol), comercializado por Strem Chemicals, Inc. (7 Mulliken Way, Dexter Industrial Park, Newburyport, MA 01950-4098). La reacción se colocó en un baño precalentado a 70 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOH (2 mL) y DCM (2 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se recogió en MeOH, se absorbió en Celite® y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂-4 g; elución de gradiente: 1% de 2N de NH₃ en MeOH/DCM isocrático durante 3 min, después 1%-5% durante 9 min, se mantuvo 5% durante 3 min a 18 mL/min para proporcionar 41,0 mg del compuesto del título (97 % de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* (ES+) *M*+1=328,2; HPLC *t_R*=0,40 min. ¹H NMR (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,79 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,80-3,54 (m, 4H), 2,78 (dd, *J*=15,4, 1,1 Hz, 1H), 2,44 (ddd, *J*=9,2, 6,1, 4,3 Hz, 1H), 2,35 (td, *J*= 10,5, 4,4 Hz, 4H), 2,28 (dd, *J*=4,0, 0,9 Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J*=10,8, 9,0, 2,1 Hz, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,37 (dq, *J*=6,4, 4,3 Hz, 1H).
- 20

Ejemplo 434-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1

- 25 Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

- Se separó el **Ejemplo 42** (864 mg, 2,64 mmol) mediante HPLC preparativa quiral (Fase móvil: 50% B; A: Heptano + 0,1 DEA, B: 50 % EtOH/MeOH + 0,1 DEA, 18 ml/min. Columna: Chiralpak AD, 21 x 250 mm, tamaño de partícula 20 um) para proporcionar 308 mg de enantiómero. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,25-1,33 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,84 (qd, *J*=9,44, 9,18 Hz, 2H), 1,94-2,07(m, 3H), 2,28 (t, *J*=4,30 Hz, 4H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1 H), 3,55-3,67 (m, 4H), 5,48 (br. s., 1H), 5,98 (br. s., 1H), 7,15 (d, *J*=8,20 Hz, 2H), 7,71 (d, 2 H). *m/z* (ES+) *M*+1=328,3; Columna: Zorbax SB C-18; Gradiente: 05-95% B in 4,5 min, 70°C; Solventes: A: 0,05% de TFA en H₂O, B: 0,05% de TFA en MeCN, T₀ = 0,132min. HRMS[*M*+H]⁺ calc.=328,20195, obs.=328,20232, HPLC quiral: 100 %, Rt =5,985 min; Chiralpak AD, 25% de EtOH/25% de MeOH/50% heptano + 0,1% de DEA.
- 30

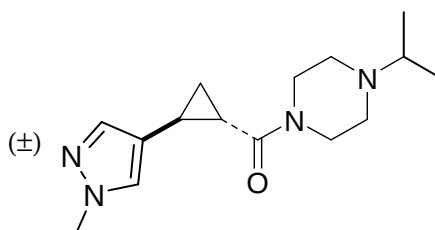
Ejemplo 444-((*trans*)-2-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2

Nota: * designa un enantiómero único de estereoquímica absoluta desconocida.

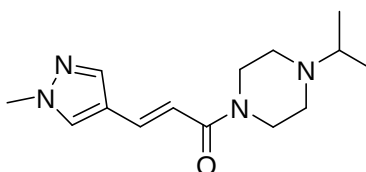
- 5 Este enantiómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 43** y se trató como se describe en la presente memoria para proporcionar 298 mg de enantiómero 2 (34,5%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 (ddd, $J=8,40, 6,05, 4,69$ Hz, 1H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 3H), 2,28 (t, $J=4,88$ Hz, 4H), 2,50 (ddd, $J=8,89, 6,35, 4,30$ Hz, 1H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 5,52 (br. s., 1H), 5,98 (br. s., 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H). m/z (ES+) $M+1=328,3$; Columna: Zorbax SB C-18; Gradiente: 05-95AB in 4,5 min, 70°C. Solventes: A: 0,05% de TFA in H_2O , B: 0,05% de TFA en MeCN, $T_0=0,132$ min. HRMS $[M+H]^+$ calc.=328,20195, obs.= 328,20168, HPLC quiral: 100 %, $R_t = 8,274$ min; Chiralpak AD, 25% EtOH /25% de MeOH /50% heptano + 0,1% DEA.
- 10

Ejemplo 45

(4-Isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclopropil)metanona



15

45A. (E)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona.

20

25

Se disolvieron ácido (E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico (913 mg, 6,00 mmol) y 1-isopropilpiperazina (1539 mg, 12,00 mmol) en DMF anhidro (12 mL), después se agregó HATU (2282 mg, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 conc. ac. y se extrajo con EtOAc (4 x 80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 760 mg de **45A** (48,3 % de rendimiento) como un residuo oleoso amarillo. Se utilizó **45A** directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (d, $J=6,64$ Hz, 6H) 2,42 (br. s., 4H) 2,63-2,75 (m, 1H) 3,60 (br. s., 5H) 3,82 (s, 4H) 6,92 (d, $J=15,23$ Hz, 1H) 7,36 (d, $J=15,23$ Hz, 1H) 7,84 (s, 1H) 8,03 (s, 1H), ES $[M+H]^+=263,26$

45B. *trans*-(4-Isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ciclopropil)metanona.

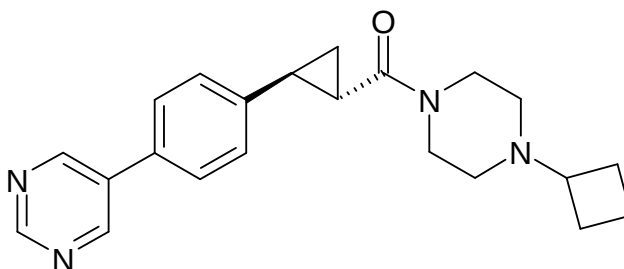
30

Se agregó **45A** (380 mg, 1,45 mmol) disuelto en 5 mL de DMSO anhidro a una suspensión que contenía $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{I})\text{O}$ (3188 mg, 14,48 mmol) que se había hecho reaccionar con NaH (579 mg, 14,48 mmol) en 15 mL de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C en un baño de aceite durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío para eliminar tanto DMSO como fuera posible, el material bruto resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con una pequeña cantidad de H_2O . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron en una delgada almohadilla de gel de sílice (1 cm). El gel de sílice se lavó con más EtOAc y la solución resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó en una columna de sílice de 40 g en una máquina Companion utilizando un gradiente de 0 a 20% de MeOH en EtOAc (con dos mesetas 10 a 10% de MeOH y después a 20% de MeOH). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida. Se encontró que estas fracciones aún contenían material de partida. Estas muestras se combinaron y se volvieron a purificar mediante cromatografía preparativa de fase inversa (LCMS) utilizando método gradiente de 35 a 55% de pH elevado largo en la columna XBridge Prep C18 OBD, 30 x 150, 5 μm . Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se colocó bajo alto vacío durante la noche. El líquido amarillo se disolvió en 1 mL de H_2O destilada y se agregó 300 μL de HCl 2N a la solución que se filtró y se secó al aire para proporcionar 46,4 mg de **45B** (9 % de rendimiento) como una sal HCl amarilla. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,46-1,60 (m, 1H) 2,28-2,48 (m, 2H) 2,99-3,30 (m, 4H) 3,52-3,64 (m, 3H) 4,04 (s, 3H) 4,54-4,78 (m, 2H) 8,01 (s, 1H) 8,03 (s, 1H). ES[M+H] $^+$ =277,2. HRMS[M+H] $^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}+\text{H}$ =277,20229, [M+H] $^+$ obs.=277,20211.

Ejemplo 46

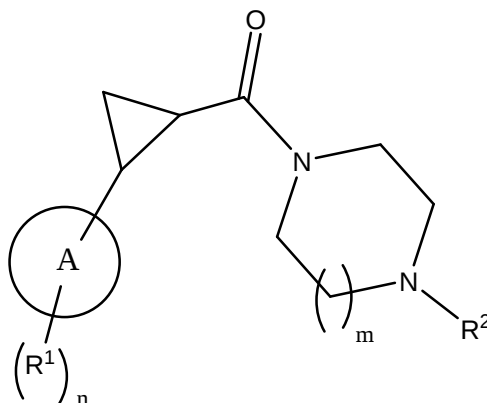
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)((1S,2S)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropil)metanona



Se agregaron **Ejemplo 14** (80 mg, 0,22 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (27,3 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (0,027 mL, 0,44 mmol) a un recipiente para microondas. Se agregaron H_2O (3 mL) y ACN (3 mL) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (14,35 mg, 0,02 mmol) y la reacción se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 22 min. La reacción se concentró, se disolvió en ACN, se filtró a través de un filtro de jeringa Whatman 45 μm y se purificó mediante HPLC-MS preparativa utilizando un gradiente llano de pH elevado largo; Método: Fase móvil: 30-50% B; A: H_2O con 15mM NH_4CO_3 y 0,375% NH_4OH v/v, B: CH_3CN , ejecución de 10 min; Columna: Waters XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm proporcionó 31,1 mg del compuesto del título (39,0 %). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,26-1,35 (m, 1H), 1,62-1,77 (m, 3H), 1,86 (br. s., 1H), 1,94-2,10 (m, 4H), 2,21-2,40 (m, 4H), 2,47-2,59 (m, 1H), 2,72 (br. s., 1H), 3,64 (br. s., 4H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,48 (d, J =8,20 Hz, 2H), 8,90 (s, 2H), 9,17 (s, 1H). MS m/z 363,3 [M+H] $^+$ (ES $^+$), HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ 363,21794 [M+H] $^+$, encontrados 363,21789.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diaestereoisómeros o enantiómeros de ellas, o mezclas de los mismos:



5

I

en donde

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

m es 1 ó 2;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

10 cada R^1 es independientemente H, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalqueno, cicloalquenoilalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilsulfinilo, haloalquilo, NR^4R^5 , $-NR^6C(=O)R^3$, $-C(=O)NR^4R^5$, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo o hidroxilo ($-OH$);

R^2 es cicloalquilo C_3-C_8 o alquilo C_1-C_6 ;

15 R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ Halquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$ o R^3 y el N del grupo $-NR^6C(=O)R^3$ forman juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O y N; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ; y R^6 es H o está ausente; siempre que cuando [N y R^3 están unidos, R^6 está ausente i).

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde A es arilo.

20 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde A es heteroarilo.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 en donde A es fenilo.

5. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^1 es $-C(=O)NR^4R^5$.

6. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^4 es H.

7. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^5 es H.

25 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 es propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

9. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 es ciclobutilo.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde m es 1.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde n es 1.

30 12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-N$ Halquilo C_1-C_6 o $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$.

13. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 en donde el compuesto está seleccionado entre:

trans-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;

trans-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-(2-fenil-ciclopropil)metanona;

35 *trans*-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;

trans-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;

trans-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;

trans-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;

trans-(2-fenilciclopropil)-(4-propilpiperazin-1-il)metanona;

- trans*-(4-ciclobutil-1,4-diazepan-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;
trans-(4-*tert*-butilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona;
trans-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona;
 5 *trans*-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 1;
trans-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona, enantiómero 2;
trans-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona;
 (1*S*, 2*S*)-(2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona;
 (1*R*, 2*R*)-(2-(4-bromofenil)ciclopropil)(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona;
 10 *trans*-1-{4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona;
trans-(4-ciclobutilpiperazin-1-il){-2-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil} metanona;
trans-[2-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona;
trans-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo;
trans-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo enantiómero 1;
 15 *trans*-4-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo, enantiómero 2;
 (4-ciclobutilpiperazin-1-il)((1*S*, 2*S*)-2-fenilciclopropil)metanona;
 (4-ciclobutilpiperazin-1-il)((1*R*, 2*R*)-2-fenilciclopropil)metanona;
trans-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropil)metanona;
trans-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]metanona;
 20 *trans*-[2-(3-bromofenil)ciclopropil]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)metanona;
trans-3-[2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil]benzonitrilo;
trans-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 1;
trans-(4-isopropilpiperazin-1-il)-(2-fenilciclopropil)metanona, enantiómero 2;
 3-(*trans*-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida;
 3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1;
 25 3-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2;
 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida;
 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1;
 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2;
 (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)ciclopropil)metanona; y
 30 (4-ciclobutilpiperazina-1-il)((1*S*,2*S*)-2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropil)metanona; y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de ellos.
14. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 que es 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 15. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 que es 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1, o 4-((*trans*)-2-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
16. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 40 17. Por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como un medicamento.
18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de por lo menos un trastorno seleccionado entre déficits cognitivos en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y enfermedad de Alzheimer.