SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-022058- -00000-0000

Fecha: 2014-02-03 16:41:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

INVENTARIO

TITULO: **FENIL -3-AZA –BICICLO [3, ,0] HEX -3-IL- METANONAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO**

SOLICITANTE: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

DIRECCIÓN: **Binger Strasse. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein Alemania**

APODERADO: **CARLOS R. OLARTE**

BOGOTÁ **03 de febrero de 2014**

P2014/000001

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-022058- -00000-0000

Fecha: 2014-02-03 16:41:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000001**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE)
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemana
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, Colombia
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/065140 Fecha Agosto 02, 2012

Publicación Internacional No. WO2013/017657 Fecha Febrero 07, 2013

(6) **Título (54)** **FENIL-3-AZA-BICICLO[3,1,0]HEX-3-IL-METANONAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 413/04, C07D 413/14, C07D 417/04, C07D 471/04, A61K 31/421, A61K 31/427, A61K 31/437, A61K 31/4439, A61P 25/18, A61P 25/28,

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Agosto 03, 2011	11176468.4

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/065140

Riccardo GIOVANNINI
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Barbara BERTANI
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionaliad: Italiano

Marco FERRARA
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Iain LINGARD
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Britannica

Rocco MAZZAFERRO
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Holger ROSENBROCK
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008100

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 11:49:38

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601308934	24/01/2014	8.186.700.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-022058- -00000-0000
Fecha: 2014-02-03 16:41:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 2014 / 02 / 03 (AAAA MM DD) 2014	Recorrido: 4

Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-22058	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 6 ARCHIVOS:

6 EN FORMATO PDF, (OS) CUALES FUERON PROCESADOS.

EL CD SE ENCUENTRA UBICADO EN EL FOLIO 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 14-022058- -00000-0000

Fecha: 2014-02-03 16:41:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

6

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000001**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE)
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemana
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, Colombia
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/065140 Fecha Agosto 02, 2012

Publicación Internacional No. WO2013/017657 Fecha Febrero 07, 2013

6

Título (54) **FENIL-3-AZA-BICICLO[3,1,0]HEX-3-IL-METANONAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 413/04, C07D 413/14, C07D 417/04, C07D 471/04, A61K 31/421, A61K 31/427, A61K 31/437, A61K 31/4439, A61P 25/18, A61P 25/28,

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Agosto 03, 2011	11176468.4

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha** _____

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/065140

Riccardo GIOVANNINI
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Barbara BERTANI
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionaliad: Italiano

Marco FERRARA
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Iain LINGARD
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Britannica

Rocco MAZZAFERRO
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Italiano

Holger ROSENBROCK
Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416

MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER

QUE OTORGA

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REPRESENTADO POR

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS

A FAVOR DE

CARLOS REINALDO OLARTE

&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&&

I N T R O D U C C I O N ==

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL. ==

C O M P A R E C E N: ==

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACIÓN: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES ESTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. ==== LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==

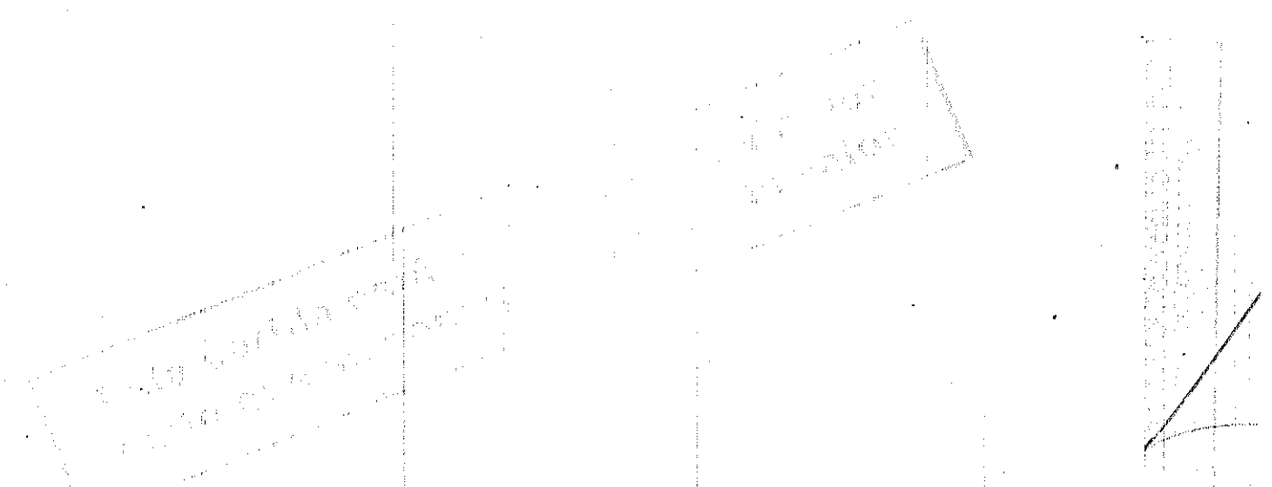
M I N U T A: ==

SEÑOR NOTARIO: ==

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE **DELEGACION DE PODER** QUE OTORGA LA SEÑORA **IVETTE LUQUE CARDENAS,** IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ **EL PODERDANTE**; A FAVOR DEL SEÑOR **CARLOS REINALDO OLARTE,** IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ **EL APODERADO**; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: ==

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE **EL PODERDANTE**, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, **EL PODERDANTE** DELEGA PODER A FAVOR DE **EL APODERADO** PARA QUE REPRESENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCIÓN, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. ==



TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. ==========
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =======
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. ==========
FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- ==========
ABOGADO QUE AUTORIZA.-UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-
INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL ==========
MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA **LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL,** DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: ==========

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

---

Segunda página del documento original:

UR. Nr: 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

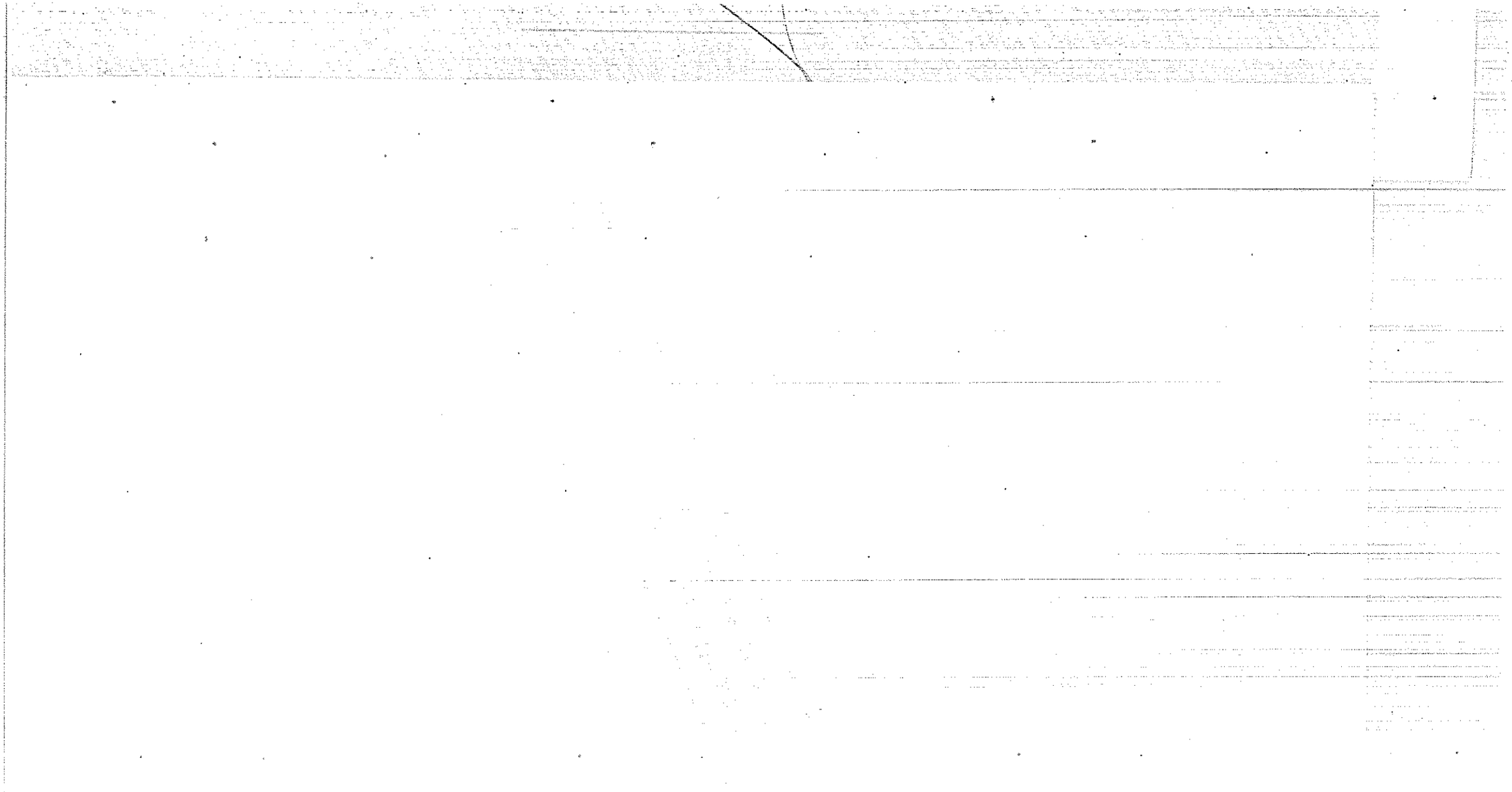
- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona,
han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Mary Ann Montagudo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JUT N°105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maeinm@terra.com.pe



Mario Cesar Benavente Mayer
Notario Público de Lima

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha inscripción ha sido transferida por ley al Registro Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28 de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el documento que antecede y actualmente se encuentran debidamente autorizados para firmar a nombre de Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

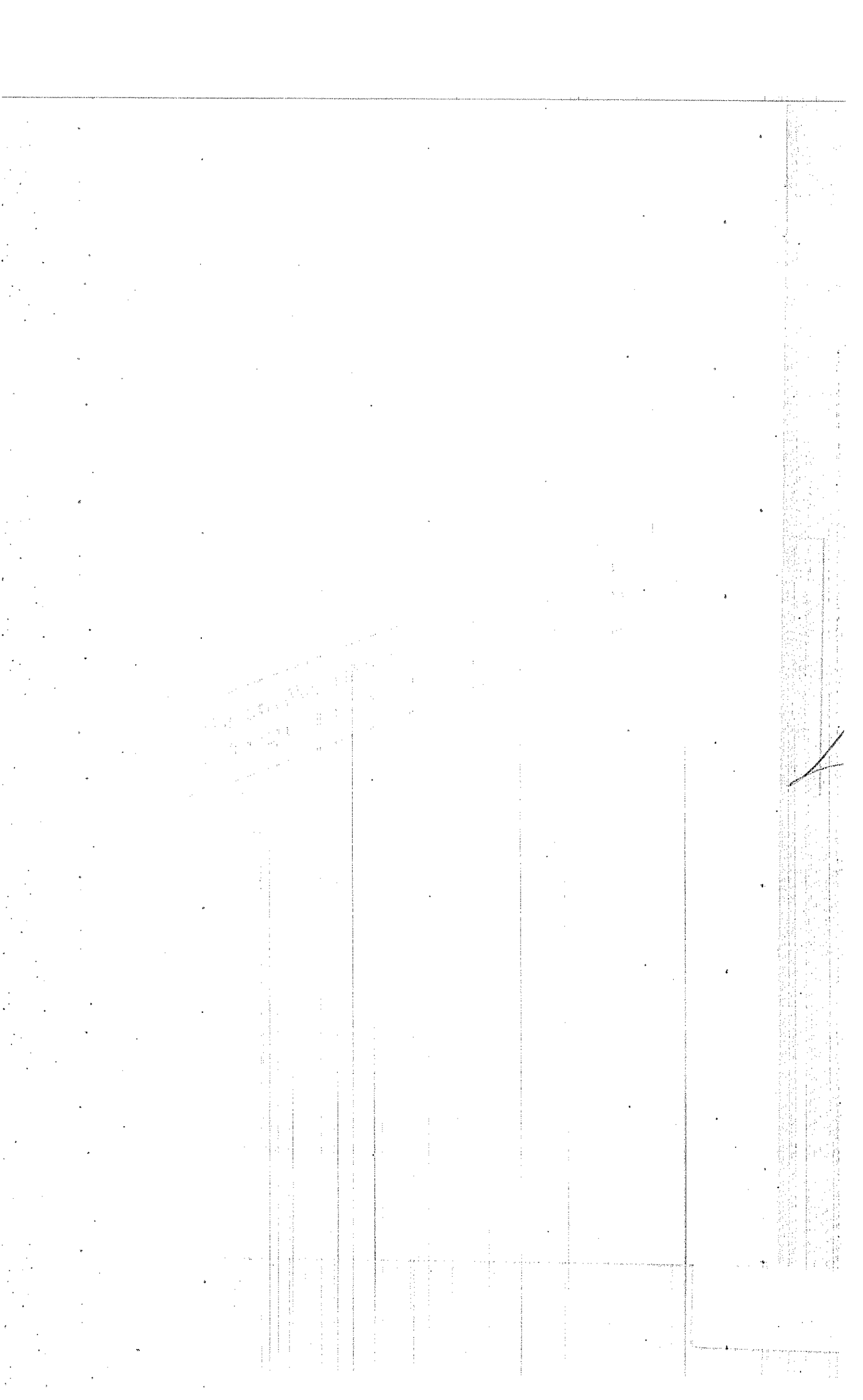
(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs. (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax (511) 463-4548
maerm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



Pedro Alejandro Benvenuto Murgia
ABOGADO NOTARIADO DE LIMA

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES**

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano..... adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.
En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26....días del mes de...julio.....de 2010..

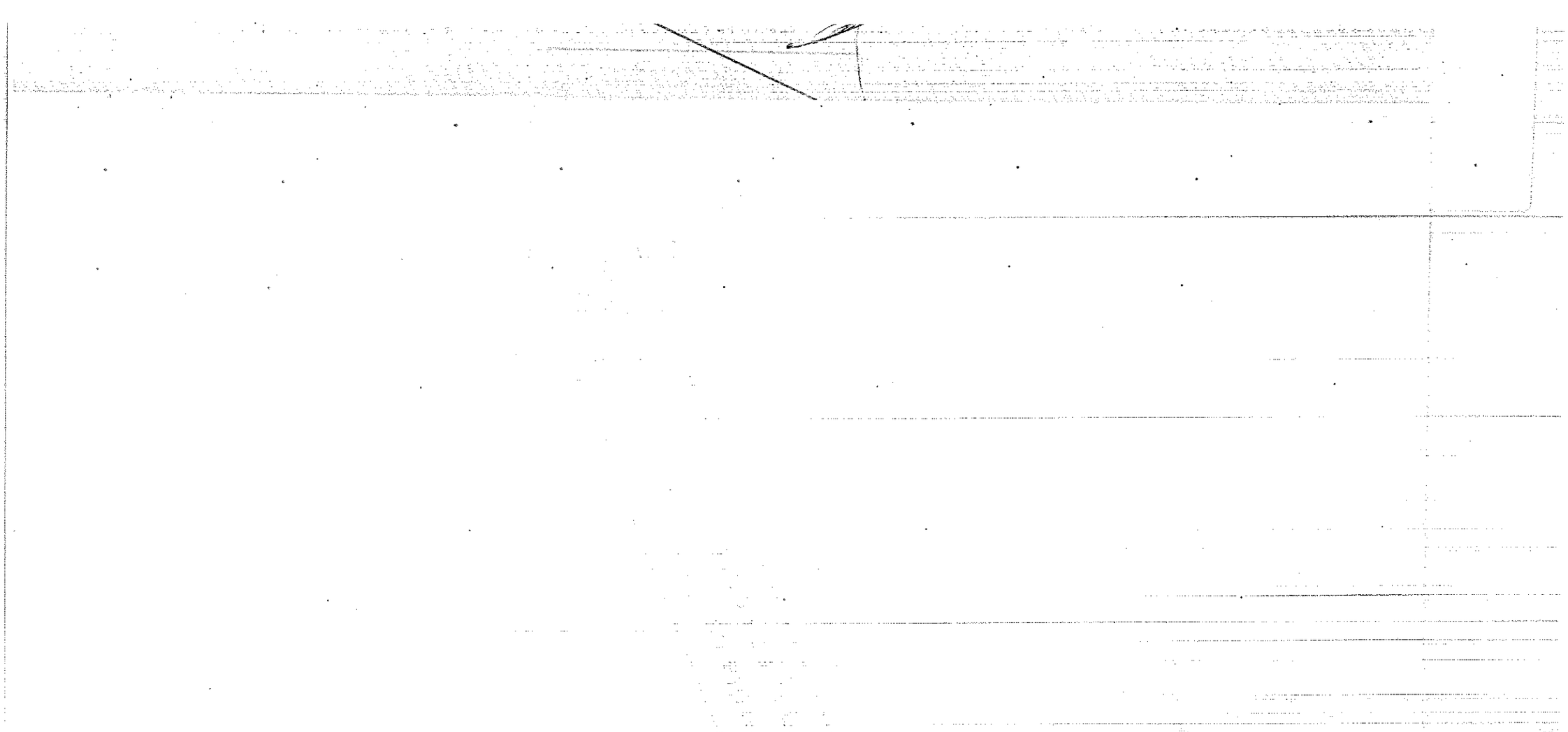
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Julia Adela Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL. 2010

Mary Ann Montesinos Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemm@terra.com.pe



TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga *[insertar nombre de poderdante]*, domiciliada en *[insertar domicilio]* constituida de acuerdo a las leyes de *[insertar país de constitución]*, representada por su *[insertar cargo en la cía.]* Sr.(a) *[insertar nombre del representante de la cía.]*, a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en..... el ..... de ..... de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTROGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney *Boehringer Ingelheim International GmbH* with address in *Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany* and incorporated under the laws of *Germany* duly represented by its *Authorized Signatories* Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

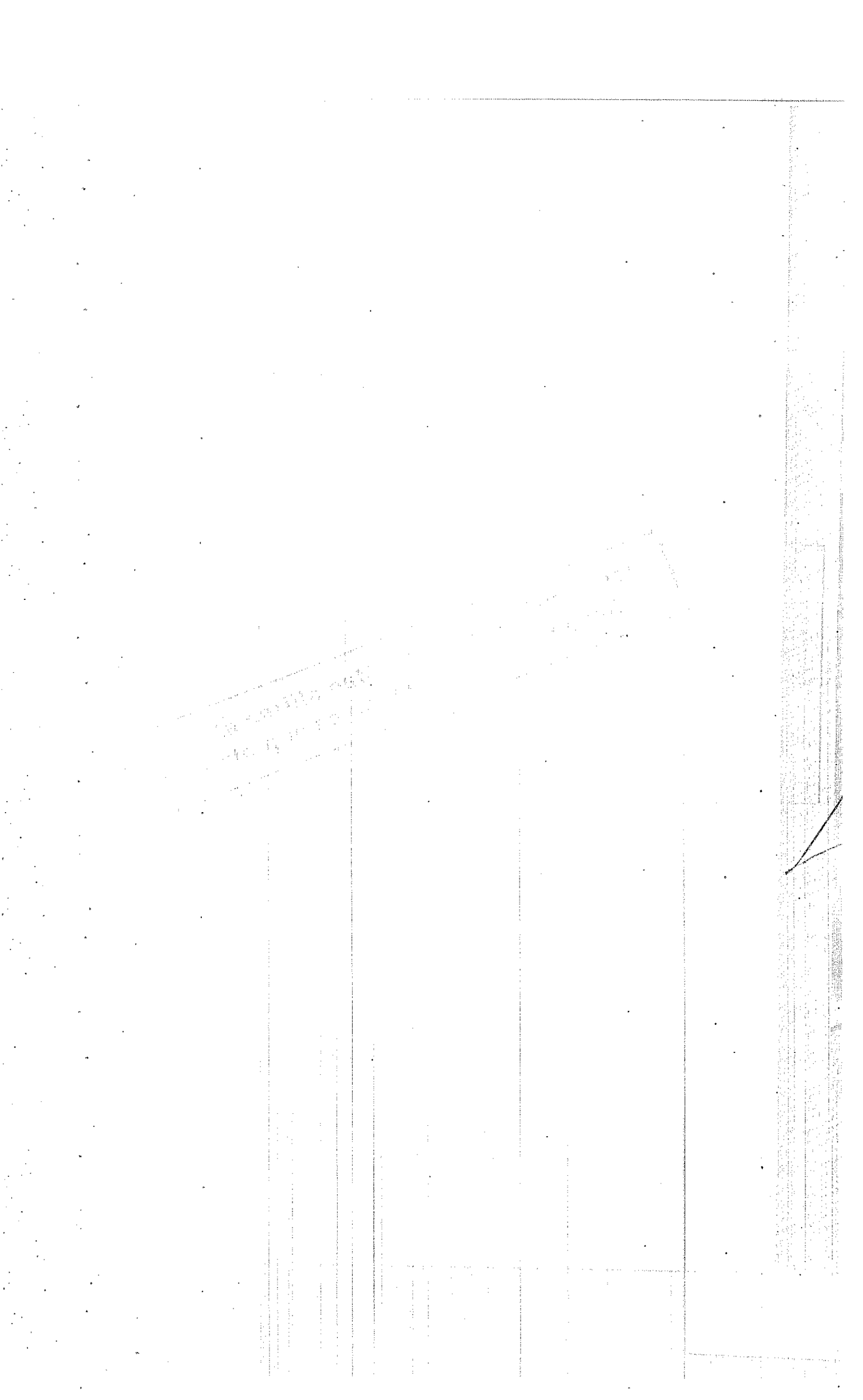
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

ppa.

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)



TESTIMONIO

UR.Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,
were duly given in my presence.

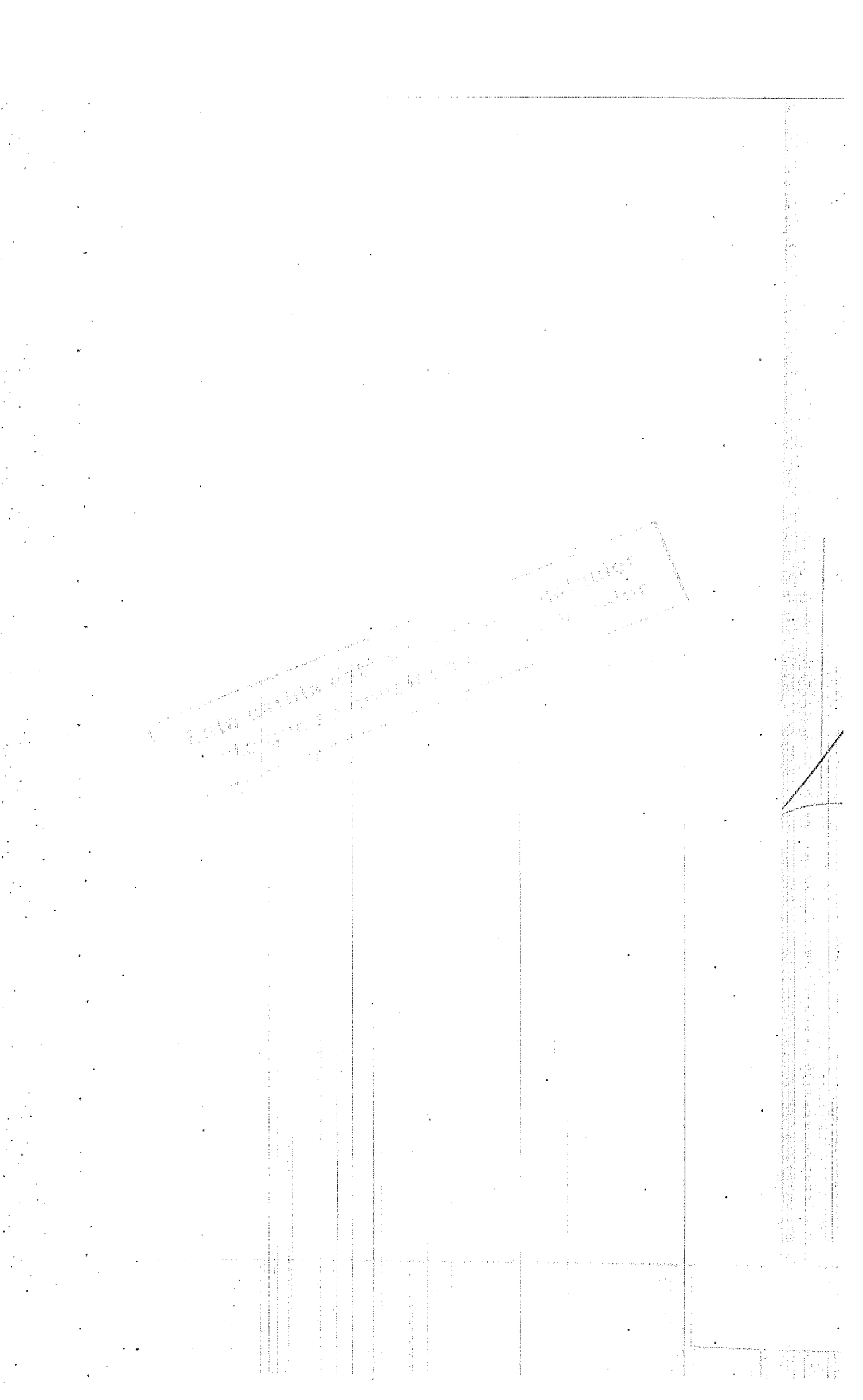
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010/Ge

Notary public



TESTIMONIO

AL DORSO: ==========

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Präsidentin des Landgerichts 2 Mainz

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

Präsidentin des Landgerichts 2 Mainz

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
REPRASENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ

Nº de Orden: 0363
Nº de Actuación: 1171
Nº de Tarifa: 22 a
Derechos percibidos: S/C: 80.00
e: 72.00

Francfort del Meno, 20 de Julio de 2010

ALFREDO ARECCO-SABLICH
Cónsul General del Perú

CONSULADO GENERAL DEL PERU FRANCFORT DEL MENO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº 0202420
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco - Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Maribel del Rosario Llaya Joyllar
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA, 23 JUL 2010

Esta cartilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor

DE NOT
y sellos
al (la)
Nº 1/0
ma del N

Mario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. ==========

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." ==========

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." ==========

CONCLUSION: ==========

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. ==========

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. ==========

LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. ==========

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.- ==========

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.- ==========

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. ==========

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. ==========

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA

O DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
a y sellos que anteceden en esta foja
en al (la) Notario(a) de Lima,
Benvenuto Murguia
Nº 116766 Fecha: 26 JUL 2010
irma del Notario(a) más no el contenido

Juan Gutiérrez Adriazola
FISCAL

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Esta carilla está en blanco. Cualquier texto que se consigne carece de valor

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización Nº 0053417
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Licda. B. Tavernet D.
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Julia Adela Morenaú de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares

LIMA 27 JUL. 2010

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US$10.00
Y derechos consulares US$15.00

JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General

Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: http://www.embajadacolombia.org.pe/html/ - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe

Perú no es miembro del convenio de Apostilla.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2 6 4 8 7 5

JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 AUG 0 A 1:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 February 2013 (07.02.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/017657 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/065140

(22) International Filing Date:
2 August 2012 (02.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11176468.4 3 August 2011 (03.08.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GIOVANNINI, Riccardo** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **BERTANI, Barbara** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **FERRARA, Marco** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **LINGARD, Iain** [GB/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **MAZZAFERRO, Rocco** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **ROSENBROCK, Holger** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Agents: **SIMON, Elke** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

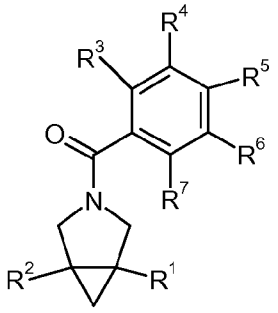
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: PHENYL-3-AZA-BICYCLO[3.1.0]HEX-3-YL-METHANONES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENT



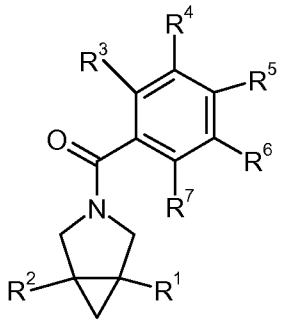
(I)

(57) Abstract: The present inventions relates to substituted phenyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl- methanones of general formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as herein described or salts thereof, preferably pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention further relates to the manufacture of said compounds, pharmaceutical compositions comprising a compound according to general formula (I), and the use of said compounds for the treatment of various conditions such as conditions concerning positive and negative symptoms of schizophrenia as well as cognitive impairments associated with schizophrenia, Alzheimers Disease and other neurological and psychiatric disorders. The compounds of the invention show glycine transporter-1 (GlyT1) inhibiting properties.

WO 2013/017657 A1

Phenyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl-methanones and the use thereof as medicament

The present inventions relate to substituted phenyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl-methanones of general formula (I)



(I)

wherein

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as herein described or salts thereof, preferably pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to the manufacture of said compounds, pharmaceutical compositions comprising a compound according to general formula (I), and the use of said compounds for the treatment of various conditions such as conditions concerning positive and negative symptoms of schizophrenia as well as cognitive impairments associated with schizophrenia, Alzheimer's Disease and other neurological and psychiatric disorders.

The compounds of the invention according to general formula (I) show glycine transporter-1 (GlyT1) inhibiting properties.

Another subject of the present invention concerns intermediates for the manufacture of the pharmaceutically active compounds of the invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A general overview of the role of glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitors for the treatment of diseases can be taken for example from WO2010/086251. This role of glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitors is applicable for the present invention as well. In the following section, which is printed in italics, pages 1 to 4 of WO2010/086251 will be cited in parts, literally or modified and wherever considered appropriate further details, which are known in the art, are added, in order to provide state of the art background information for the present invention:

Schizophrenia is a progressive and devastating psychiatric disease characterized by episodic positive symptoms such as delusions, hallucinations, thought disorders and psychosis and persistent negative symptoms such as flattened affect, impaired attention and social withdrawal, and cognitive impairments (Lewis DA and Lieberman JA, 2000, Neuron, 28: 325-33). For decades research has focused on the "dopaminergic hyperactivity" hypothesis which has led to therapeutic interventions involving blockade of the dopaminergic system (Vandenberg RJ and Aubrey KR., 2001, Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518; Nakazato A and Okuyama S, et al., 2000, Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98). However, this pharmacological approach does not effectively treat negative and cognitive symptoms which are the best predictors of functional outcome (Sharma T., 1999, Br. J. Psychiatry, 174(suppl. 28):44-51).

A complementary model of schizophrenia was proposed in the mid-1960' based upon the psychotomimetic action caused by the blockade of the glutamate system by compounds like phencyclidine (PCP) and related agents (e.g. ketamine) which are non-competitive antagonists of the glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. Interestingly in healthy volunteers, PCP-induced psychotomimetic action incorporates positive and negative symptoms as well as cognitive dysfunction, thus closely resembling schizophrenia in patients (Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45:668-679; see also Jentsch and Roth, 1999, Neuropsychopharmacology 20:201-225. Therefore, increasing NMDA-receptor neurotransmission in the central nervous system offers an opportunity for the development of novel treatment approaches for schizophrenia and also other neurological and psychiatric

diseases related to NMDA-receptor and/or glutamatergic dysfunction. The NMDA-receptor is a ligand-gated ion channel composed of a combination of two NR1 and two NR2 subunits and requires the concomitant binding of glutamate at the NR2 subunit and glycine as a co-agonist at the NR1 subunit to be activated (Johnson and Ascher, 1987, Nature 325:529-531). While glutamate is released in an activity-dependent manner from synaptic terminals, glycine is apparently present at a more constant level and seems to modulate/control the receptor for its response to glutamate. One of the most effective ways to control synaptic concentrations of neurotransmitter is to influence their re-uptake at the synapses. In forebrain areas like prefrontal and frontal cortex, hippocampus, striatum and thalamus, glycine has been shown to be necessary for glutamatergic NMDA-receptor activity and to modulate NMDA-receptor dependent excitatory neurotransmission (Johnson and Ascher, 1987, Nature 325: 529-531; Danysz and Parsons, 1998, Pharmacol. Rev. 50: 597-664). The ability of glycine to modulate NMDA-receptor mediated neurotransmission suggests that pharmacological manipulation of synaptic glycine could prove effective in the treatment of conditions involving a hypofunction of the NMDA-receptor such as schizophrenia. Thus, one strategy to enhance NMDA receptor activity is to elevate the glycine concentration in the local microenvironment of synaptic NMDA receptors by inhibition of GlyT1 (Bergeron R. et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:15730-15734). In fact, clinical studies with direct glycine site agonists D-serine and a prototype GlyT1-inhibitor, sarcosine, which increases glycine in the synaptic cleft, have demonstrated some efficacy for the treatment of negative symptoms and to a lesser extent, positive and cognitive symptoms of schizophrenia (Tsai et al., 2004, Biol. Psychiatry 44:1081-1089; Lane et al., 2005, Biol. Psychiatry 63:9-12). Recently, clinical efficacy regarding negative symptoms in schizophrenia patients was reported for the GlyT1-inhibitor RG1678 tested in a clinical phase II trial as adjunctive treatment to marketed antipsychotics (Umbricht et al., 2011, Schizophr. Bull. 37(Suppl.1):324).

Efficacy in various animal models/tests for positive and negative symptoms of schizophrenia as well as in several memory tasks has been reported in the literature for different GlyT1-inhibitors. In detail, the selective GlyT1-inhibitors SSR504734 and SSR103800 were shown to be efficacious in two models for antipsychotic activity, i.e. reversal of NMDA-receptor antagonist induced hyperlocomotion and pre-pulse-inhibition, well known

models for positive symptoms of schizophrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58). Regarding negative symptoms, SSR504734 was demonstrated to increase dopamine in the prefrontal cortex, a mechanistic in-vivo model for negative symptoms in schizophrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985). Regarding memory enhancement, both GlyT1-inhibitors were efficacious in the social recognition test (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58). Another GlyT1-inhibitor, NFPS, was shown to be active in the object recognition and social recognition test regarding reversal of MK-801-induced cognitive deficits (Karasawa et al., 2008, Behav. Brain Res. 186:78-83; Shimazaki et al., 2010, Psychopharmacology 209:263-270). In addition, an enhancing effect on long-term potentiation in hippocampal slices could be shown with NFPS demonstrating that inhibition of GlyT1 leads to strengthening of synaptic plasticity which is crucial for memory formation on a cellular level (Kinney et al., 2003, J. Neurosci. 23:7586-7591). In fact, glutamate neurotransmission, in particular NMDA receptor activity, plays a critical role in synaptic plasticity, learning and memory, such as the NMDA receptors appears to serve as a graded switch for gating the threshold of synaptic plasticity and memory formation (Bliss TV and Collingridge GL, 1993, Nature, 361:31-39).

In addition, GlyT1-inhibitors were shown to be efficacious in animal models of depression, anxiety and sleep, such as chronic mild stress, ultrasonic distress calls in rat pups and increased latency of paradoxical sleep (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985).

Two distinct glycine transporter genes have been cloned (GlyT1 and GlyT2) from mammalian brain, which give rise to two transporters with-50 % amino acid sequence homology. GlyT1 presents four isoforms arising from alternative splicing and alternative promoter usage (la, lb, Ic and ld). Only two of these isoforms have been found in rodent brain (GlyT-la and GlyTlb). GlyT2 also presents some degree of heterogeneity. Two GlyT2 isoforms (2a and 2b) have been identified in rodent brains. GlyT1 is known to be located in CNS and in some peripheral tissues, whereas GlyT2 is specific to the CNS, primarily in the hindbrain and spinal cord (Zafra et al., 1995, J. Neurosci. 15:3952-3969). GlyT1 is ex-

pressed in glia and neurons, and it is found to be located at glutamatergic synapses (Cubelos et al., 2005, Cereb. Cortex 15:448-459).

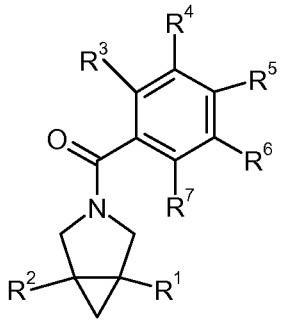
Glycine transporter inhibitors are suitable for the treatment of neurological and psychiatric disorders. The majority of diseases states implicated are psychoses, schizophrenia (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents 11: 563-572), psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression, associated with bipolar disorders and mood disorders, associated with schizophrenia, (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67:173-202), autistic disorders (Carlsson ML, 1998, J. Neural Trans. 105:525-535), cognitive disorders such as dementias, including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer type, memory disorders in a mammal, including a human, attention deficit disorders and pain (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11:563-572).

Thus, increasing activation of NMDA receptors via GlyT1 inhibition may lead to agents that treat psychosis, schizophrenia (positive, negative and cognitive symptoms), dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders, Alzheimer's disease, or other neurological and psychiatric disorders.

All these concepts to medicinally benefit from the inhibition of GlyT1 are of high interest, in particular with respect to cognitive impairment associated with Alzheimer's disease or Schizophrenia.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present inventions relate to substituted phenyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl-methanones of general formula (I)



(I)

wherein

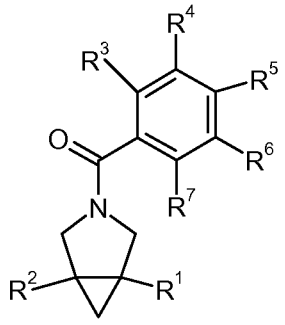
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as herein described or salts thereof, preferably a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention further relates to the manufacture of said active compounds, pharmaceutical compositions comprising a compound according to general formula (I), and the use of said active compounds for the treatment of various conditions such as conditions concerning positive and negative symptoms of schizophrenia as well as cognitive impairments associated with schizophrenia, Alzheimer's Disease and other neurological and psychiatric disorders.

The use comprises the manufacture of medicaments for the treatment of the corresponding diseases.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present inventions relate to substituted phenyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl-methanones of general formula (I)



(I)

wherein

R^1 is defined according to a definition selected from a group of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and R^{1d};

R^2 is defined according to a definition selected from a group of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c};

R^3 is defined according to a definition selected from a group of R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} and R^{3d};

R^4 is defined according to definition R^{4a};

or R^3 and R^4 together are defined according to definition $R^{3/4}$ which is selected from the group of $R^{3/4a}$, $R^{3/4b}$ and $R^{3/4c}$;

R^5 is defined according to definition R^{5a};

R^6 is defined according to a definition selected from a group of R^{6a}, R^{6b} and R^{6c};

R^7 is defined according to definition R^{7a};

or one of the pairs a) R^6 and R^7 or b) R^6 and R^5 together are defined according to definition $R^{5/6/7}$ which is selected from the group of $R^{5/6/7a}$ and $R^{5/6/7b}$;

and wherever appropriate the salts, preferably pharmaceutically acceptable salts, solvates and the solvates of the salts thereof.

Definitions of substituents according to general formula (I)

Definitions for R^1

R^{1a}: R^1 is selected from the group of

a) 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl, having 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_r$,

b) 5 or 6 membered monocyclic partially saturated heterocycloalkyl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_r$, and

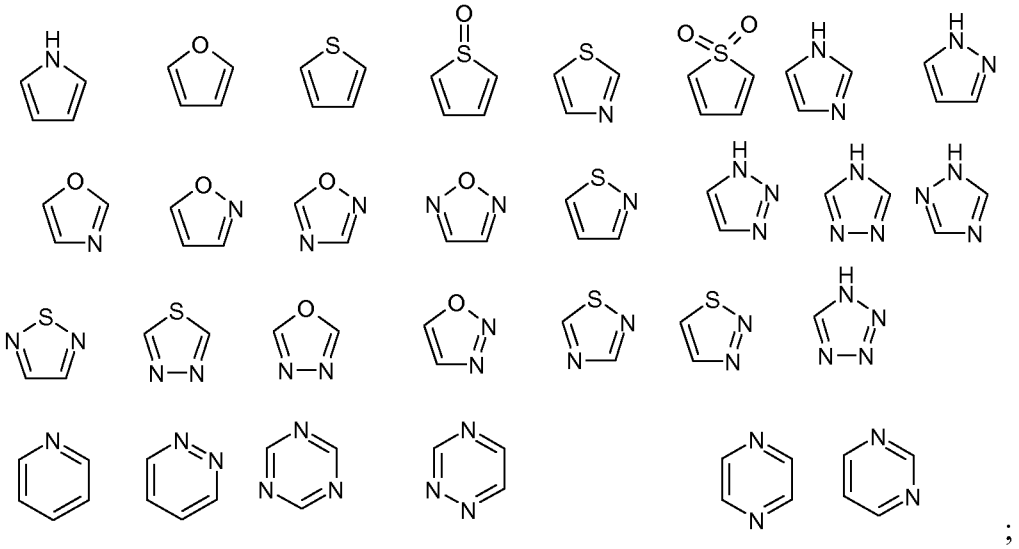
c) 9 or 10 membered bicyclic heteroaryl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_r$,

wherein **r** is 0, 1 or 2;

wherein each of said groups a), b) and c) is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, C_{3-6}-cycloalkyl- and C_{3-6}-cycloalkyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-CO-, C_{3-6}-cycloalkyl- and C_{3-6}-cycloalkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, C_{1-4}-alkyl-CO-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-CO- or C_{3-6}-cycloalkyl-O- substituents may be substituted by 1 or more substituents independently other from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN;

Examples for the 5 or 6 membered heteroaryls according to group a) in definition $\mathbf{R^{1a}}$ above are:



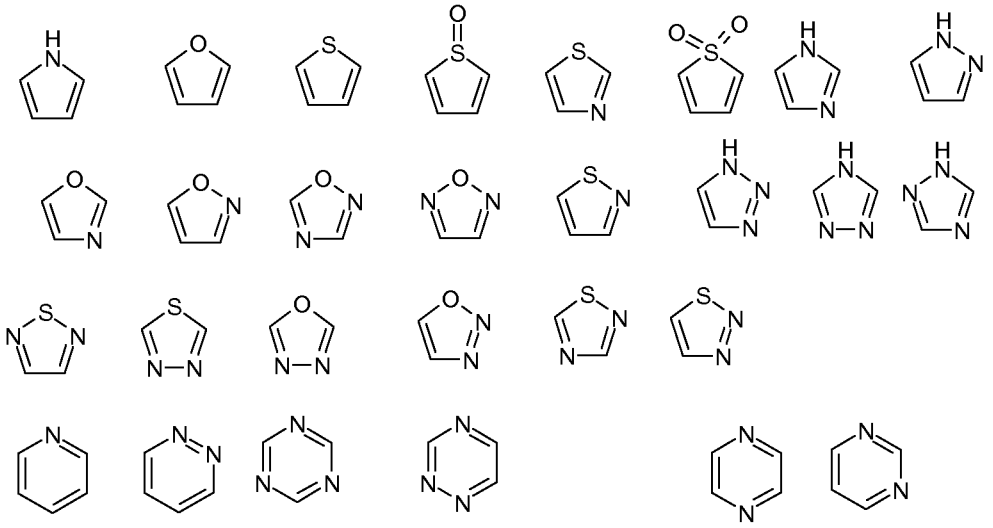
;

R^{1b}: **R^{1}** is a 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N or S,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopropyl-O- and cyclobutyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN, preferably fluoro;

Examples for the 5 or 6 membered heteroaryls according to group a) in definition **R^{1b}** above are:



;

$R^{1.c}$: **R^1** is a 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazoyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl- and cyclopropyl-O- and in case it is a substituent of a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN, preferably fluoro;

R^{1d}: **R^1** is a 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of
C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl-, cyclopropyl-O- and in case it is a substituent of a nitrogen ring atom is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, , cyclobutyl, cyclopropyl-O- or cyclobutyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN, preferably fluoro;

Definitions for R^2

R^{2a}: **R^2** is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, -CN and C_{3-6}-cycloalkyl-,

wherein each of said C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and -CN;

R^{2b}: **R^2** is selected from the group of hydrogen, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, -CN and cyclopropyl-,

wherein each of said groups may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and -CN;

R^{2c}: **R^2** is hydrogen or methyl;

R^{2d}: **R^2** is hydrogen;

Definitions for R^3

R^{3a}: **R^3** is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, C_{3-6}-cycloalkyl-O-, morpholino, pyrazolyl and a 4 to 7 membered, monocyclic heterocycloalkyl-O- with 1 oxygen atom as ring member and optionally 1 or 2 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_s$ with **s** = 0,1 or 2, preferably with 1 oxygen atom as the only heteroatom in said heterocycloalkyl-O- ring,

wherein said C_{1-6}-alkyl-O- and said C_{3-6}-cycloalkyl-O- may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{1-6}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-O-;

R^{3b}: **R^3** is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O- wherein said C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl and C_{1-6}-alkyl-O- ;

R^{3c}: **R^3** is selected from the group of C_{1-3}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O- and tetrahydropyranyl-O-, wherein said C_{1-3}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro and $-CF_3$;

R^{3d}: **R^3** is selected from the group of R-1,1,1-trifluoro-2-ethoxy and S-1,1,1-trifluoro-2-ethoxy and isopropoxy;

whenever **R^3** is a representative of a member of the group selected from C_{1-6}-alkyl-O-, a C_{3-6}-cycloalkyl-O- or the 4 to 7 membered, monocyclic heterocycloalkyl-O- and if there is a substituent selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O- or C_{3-6}-cycloalkyl-O- substituent, said substituent preferably is not attached geminal to the "oxy" group (-O-) by which said **R^3** is connected to the remaining part of the molecule. Specifically, if **R^3** is a heterocycloalkyl-O- with 1 or more oxygen atom(s) as ring member, such as oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-, i.e. as defined in **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^{3c}**, an oxygen atom that is a ring member preferably shall not be directly attached to said carbon atom to which the oxy substituent is bound by which said heterocycloalkyl-O- is attached to the group to which it is a substituent in order to avoid a geminal diether motif.

In case of oxetanyl-O- the preferred isomer is always 3-oxetanyl-O-, in case of tetrahydrofuranyl-O- the preferred isomer is always 3-tetrahydrofuranyl and in case of tetrahydropyranyl-O- the preferred isomers are always 3- or 4- tetrahydropyranyl-O-.
The analogue principle shall apply in case of other heteroatoms in a heterocycloalkyl-O-group.

Definitions for R^4

$R^{4.a}$: **R^4** is hydrogen

Definitions for $R^{3/4}$

$R^{3/4a}$: **R^3** and **R^4** together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a 4, 5 or 6 membered, monocyclic, partially saturated heterocycloalkyl or a heteroaryl each of which having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_s$ with **s** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 ring oxygen atom that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein
with respect to oxetanyl-O- the preferred isomer is 3-oxetanyl-O-,
with respect to tetrahydrofuranyl-O- the preferred isomer is 3-tetrahydrofuranyl and
with respect to tetrahydropyranyl-O- the preferred isomers are 3- or 4- tetrahydropyranyl-O-;

wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{1-6}-alkyl-O-, C_{3-6}-cycloalkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O- and tetrahydropyranyl-O-;

$R^{3/4b}$: **R^3** and **R^4** together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a 4, 5 or 6 membered, monocyclic, partially saturated heterocycloalkyl group having 1 or 2 oxygen atoms, wherein 1 ring oxygen atom is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-3}-alkyl-, cyclopropyl-, C_{1-3}-alkyl-O- and cyclopropyl-O-;

$R^{3/4c}$: **R^3** and **R^4** together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, wherein 1 oxygen atom is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein said oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-3}-alkyl-, cyclopropyl-, C_{1-3}-alkyl-O and cyclopropyl-O-;

Definitions for R^5

R^{5a}: **R^5** is hydrogen;

Definitions for R^6

R^{6a}: **R^6** is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{3-6}-cycloalkyl-SO_2- and -CN;

R^{6b}: **R^{6}** is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-SO_2- and -CN;

R^{6c}: **R^{6}** is selected from the group of methyl-SO_2-, ethyl-SO_2-; CN; preferably being selected from the group of methyl-SO_2- and ethyl-SO_2-;

Definitions for R^{7}

R^{7a}: **R^{7}** is hydrogen

Definitions for R$^{5/6/7}$

R$^{5/6/7a}$: one of the pairs a) **R^{6}** and **R^{7}** or b) **R^{6}** and **R^{5}** form together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound, a 5 or 6 membered, partially saturated monocyclic heterocycloalkyl group having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_u$ with **u** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 -SO_2- member that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^{6} is attached to in general formula (I),
wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{1-6}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-O-;

R$^{5/6/7b}$: one of the pairs a) **R^{6}** and **R^{7}** or b) **R^{6}** and **R^{5}** form together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound, a 5 or 6 membered, partially saturated monocyclic heterocycloalkyl group having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_u$ with **u** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 -SO_2- member that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^{6} is attached to in general formula (I),

wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F and -C_{1-4}-alkyl-,.

Embodiments according to the invention

General remark:

Substituents are defined herein as R^1, R^2 etc. The definitions for these substituents are abbreviated by the name of the substituent directly followed by a superscript Latin letter. To illustrate this principle, the herein irrelevant substituent $\mathbf{R^0}$ shall be taken as an example: If the corresponding definition for said substituent is "$\mathbf{R^0}$ is as defined by $\mathbf{R^{0a}}$ ", the wording means that the definition $\mathbf{R^{0a}}$ applies in order to define substituent $\mathbf{R^0}$.

If $\mathbf{R^{0a}}$ defines: $\mathbf{R^0}$ is hydrogen, then the term "$\mathbf{R^0}$ is as defined by $\mathbf{R^{0a}}$" is to be read "$\mathbf{R^0}$ is hydrogen".

Embodiment 1 (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

$\mathbf{R^1}$ is as defined by $\mathbf{R^{1a}}$;

$\mathbf{R^2}$ is as defined by $\mathbf{R^{2a}}$;

$\mathbf{R^3}$ is as defined by $\mathbf{R^{3a}}$, preferably $\mathbf{R^{3b}}$; more preferably $\mathbf{R^{3c}}$, more preferably $\mathbf{R^{3d}}$;

$\mathbf{R^4}$ is defined by $\mathbf{R^{4a}}$;

or $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together are as defined by $\mathbf{R^{3/4a}}$;

$\mathbf{R^5}$ is defined according to definition $\mathbf{R^{5a}}$;

$\mathbf{R^6}$ is as defined by $\mathbf{R^{6a}}$;

$\mathbf{R^7}$ is as defined by $\mathbf{R^{7a}}$;

or one of the pairs a) R^6 and R^7 or b) R^6 and R^5 together are defined by $R^{5/6/7a}$; preferably by $R^{5/6/7b}$;

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Embodiment 2 (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

R^1 is as defined by R^{1b};

R^2 is as defined by R^{2b}; preferably by R^{2c};

R^3 is as defined by R^{3b}; preferably by R^{3c};

R^4 is as defined by R^{4a};

or R^3 and R^4 together are as defined by $R^{3/4b}$;

R^5 is as defined according to definition R^{5a};

R^6 is as defined by R^{6a}; preferably R^{6b};

R^7 is as defined by R^{7a};

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Embodiment 3 according to the invention (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

R^1 is as defined by R^{1c};

R^2 is as defined by R^{2b}; preferably by R^{2c};

R^3 is as defined by R^{3b}; preferably by R^{3c};

R^4 is as defined by R^{4a};

or R^3 and R^4 together are as defined by $R^{3/4c}$;

R^5 is as defined according to definition R^{5a};

R^6 is as defined by R^{6a}; preferably R^{6b}; more preferably R^{6c};

R^7 is as defined by R^{7a};

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Embodiment 4 according to the invention (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

R^1 is as defined by R^{1d};

R^2 is as defined by R^{2c}, preferably R^{2d};

R^3 is as defined by R^{3b}; preferably by R^{3c};

R^4 is as defined by R^{4a};

or R^3 and R^4 together are as defined by $R^{3/4c}$;

R^5 is as defined according to definition R^{5a};

R^6 is as defined by R^{6b}; preferably R^{6c};

R^7 is as defined by R^{7a};

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Embodiment 5 according to the invention (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

R^1 is as defined by R^{1d};

R^2 is as defined by R^{2c}; preferably as defined by R^{2d};

R^3 is as defined by R^{3c};

R^4 is as defined by R^{4a};

R^5 is as defined according to definition R^{5a};

R^6 is as defined by R^{6b}; preferably R^{6c};

$\mathbf{R^7}$ is as defined by $\mathbf{R^{7a}}$;

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Embodiment 6 according to the invention (genius)

A compound according to general formula (I), wherein

$\mathbf{R^1}$ is as defined by $\mathbf{R^{1d}}$;

$\mathbf{R^2}$ is as defined by $\mathbf{R^{2d}}$;

$\mathbf{R^3}$ is as defined by $\mathbf{R^{3d}}$;

$\mathbf{R^4}$ is as defined by $\mathbf{R^{4a}}$;

$\mathbf{R^5}$ is as defined according to definition $\mathbf{R^{5a}}$;

$\mathbf{R^6}$ is as defined by $\mathbf{R^{6b}}$; preferably $\mathbf{R^{6c}}$;

$\mathbf{R^7}$ is as defined by $\mathbf{R^{7a}}$;

and wherever appropriate a specific diastereoisomer or a mixture thereof, a salt, preferably a pharmaceutically acceptable salt, a solvate and the solvate of a salt thereof.

Used Terms and Definitions

General definitions

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

In case a compound of the present invention is depicted in form of a chemical name and as a formula in case of any discrepancy the formula shall prevail.

An asterisk is may be used in sub-formulas to indicate the bond which is connected to the core molecule as defined.

Scope of the term compound / scope of a chemical structure / stereochemistry / solvates / hydrates

Unless specifically indicated, throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass tautomers and all stereo, optical and geometrical isomers (e.g. enantiomers, diastereomers, E/Z isomers etc.) and racemates thereof as well as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, mixtures of diastereomers, or mixtures of any of the foregoing forms where such isomers and enantiomers exist, as well as salts, including pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates thereof such as for instance hydrates including solvates of the free compounds or solvates of a salt of the compound.

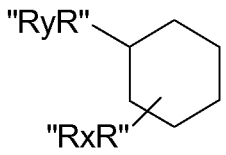
The terms “compound of the invention” or “compound according to formula (I)” and the like refer to the compounds according to general formula (I) – be it generically or specifically. Such compounds are also called “active compounds”, meaning that they are supposed to be the active ingredients of medicaments or pharmaceutical compositions.

These “active compounds” shall not be mixed up with the term “intermediate compounds” as defined by the general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI).

Whenever the term compound is used it may be any compound or specifically an active compound, what will be evident from the context. An intermediate compound according to the general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI) will be addressed “intermediate compound”.

Bonds

"Bonds": If within a chemical formula of a ring system or a defined group a substituent is directly linked to an atom or a group like "RyR" in below formula this shall mean that the substituent is only attached to the corresponding atom. If however from another substituent like "RxR" a bond is not specifically linked to an atom of the ring system but drawn towards the centre of the ring or group this means that this substituent "RxR" may be linked to any meaningful atom of the ring system / group unless stated otherwise.



The bond symbol "-" (= minus sign) or the symbol "- *" (= minus sign followed by an asterisk sign) stands for the bond through which a substituent is bound to the corresponding remaining part of the molecule / scaffold. In cases in that the minus sign does not seem to be sufficiently clear, there may be added an asterisk to the bond symbol "-" in order to determine the point of attachment of said bond with the corresponding main part of the molecule / scaffold.

In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example, C_{1-6}-alkyl means an alkyl group or radical having 1 to 6 carbon atoms. In general, for groups comprising two or more subgroups, the last named subgroup is the radical attachment point, for example, the substituent " C_{1-4}-alkyl-O-C_{1-3}-alkyl-" means a C_{1-4}-alkyl-group that is bound to an oxygen that with its second valence is bound to another C_{1-3}-alkyl-group or in other word an alkoxyalkyl group. If to a substituent a hyphen is added with a loose end, this end indicates the position of said substituent which is connected to the remaining part of the compound as defined. In the above example "C_{1-4}-alkyl-O-C_{1-3}-alkyl-" it is the C_{1-3}-alkyl group that is bound to the remaining part of the compound, while the C_{1-4}-alkyl-O- group is a substituent for the C_{1-3}-alkyl group. In the following illustrative examples "-CN", "-CF_3" it is the carbon

atom that is attached to the remaining part of the compound. An alternative writing of the groups such as the latter two ones is: "NC-" or "F_3C-" for addressing a C-bound cyano or trifluoromethyl-group.

Metabolites

"Metabolites" are considered derivatives of the active compounds according to the present invention that are formed *in-vivo*. Active metabolites are such metabolites that cause a pharmacological effect. It will be appreciated that metabolites of the active compounds according to the present inventions are subject to the present invention as well, in particular active metabolites.

Prodrugs

A "Prodrug" is considered a compound that is designed to release a biologically active compound according to the present invention *in-vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of active compounds according to the present invention are prepared by modifying functional groups present in the active compound of the invention in such a way that these modifications are retransformed to the original functional groups under physiological conditions. It will be appreciated that prodrugs of the compounds according to the present inventions are subject to the present invention as well.

Prevention / Prophylaxis

Expressions like "prevention", "prophylaxis", "prophylactic treatment" or "preventive treatment" used herein should be understood synonymous and in the sense that the risk to develop a condition mentioned hereinbefore is reduced, especially in a patient having elevated risk for said conditions or a corresponding anamnesis. Thus the expression "prevention of a disease" as used herein means the management and care of an individual at risk of developing the disease prior to the clinical onset of the disease. The purpose of prevention is to combat the development of the disease, condition or disorder and includes the administration of the active compounds to prevent or delay the onset of the symptoms or complications and to prevent or delay the development of related diseases, conditions or disorders. Success of said preventive treatment is reflected statistically by reduced incidence of

said condition within a patient population at risk for this condition in comparison to an equivalent patient population without preventive treatment.

Solvates

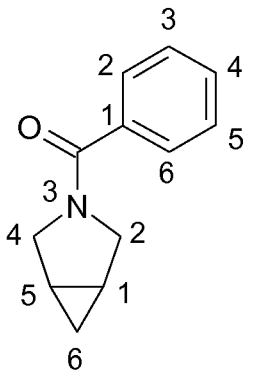
Some of the compounds of the invention may form “solvates”. For the purposes of the invention the term “solvates” refers to those forms of the compounds which form, in the solid or liquid state, a complex by coordination with solvent molecules. Hydrates are a specific form of solvates in which the coordination takes place with water. According to the present invention, the term preferably is used for solid solvates, such as amorphous or more preferably crystalline solvates.

Treatment / therapy

The expression "treatment" or "therapy" preferably means therapeutic treatment of (e.g. preferably human) patients having already developed one or more of said conditions in manifest, acute or chronic form, including symptomatic treatment in order to relieve symptoms of the specific indication or causal treatment in order to reverse or partially reverse the condition or to delay the progression of the indication as far as this may be possible, depending on the condition and the severity thereof. Thus the expression "treatment of a disease" as used herein means the management and care of a patient having developed the disease, condition or disorder. The purpose of treatment is to combat the disease, condition, disorder or a symptom thereof. Treatment includes the administration of the active compounds to eliminate or control the disease, condition or disorder as well as to alleviate the symptoms or complications associated with the disease, condition or disorder.

Scaffold

The following formula represents the scaffold of the compounds according to the present inventions, specifically the compounds according to general formula (I), inclusively the numbering of the atoms (position numbers) in the two ring systems, the 3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl- ring system and the phenyl ring system:



The positions 1 and 5 of the 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane ring are the bridgehead positions. Specifically R^1 is attached to one of said bridgehead positions.

Salts:

The active compounds of the present invention shall provide a pharmacological effect in an animal or a human being. The pharmacological effect may be provided by the neutral active compound or in the case of some active compound according to the invention by a salt thereof. Among salt forms, pharmaceutically acceptable salts are preferred for the final destination of the active compound, i.e. as pharmacologically active ingredient in a drug product. The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, and commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed active compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of potential pharmaceutically acceptable salts can be found in: Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a sufficient amount of the appropriate base or acid in water or in an or-

ganic diluent like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile, or a mixture thereof.

Salts of other acids than those mentioned above which for example are useful for purifying or isolating the compounds of the present invention (e.g. trifluoro acetate salts,) also comprise a part of the invention.

Solvates

Some of the compounds may form "solvates". For the purposes of the invention the term "solvates" refers to those forms of the compounds which form, in the solid or liquid state, a complex by coordination with solvent molecules. Hydrates are a specific form of solvates in which the coordination takes place with water. According to the present invention, the term preferably is used for solid solvates, such as amorphous or more preferably crystalline solvates.

Substitution

The term "substituted" as used herein explicitly or implicitly, means that any one or more hydrogen(s) on the designated atom is replaced with a member of the indicated group of substituents, provided that the designated atom's normal valence is not exceeded. In case a substituent is bound via a double bond, e.g. an oxo substituent, such substituent replaces two hydrogen atoms on the designated atom. The substitution shall result in a stable compound. "Stable" in the context with an active compound preferably means a compound that from a pharmaceutical point of view is chemically and physically sufficiently stable under ambient conditions in order to be used as an active pharmaceutical ingredient of a pharmaceutical composition. If a substituent is not defined, it shall be hydrogen. By the term "optionally substituted" is meant that either the corresponding group is substituted or it is not. A characterization that substituents of the same group may be "selected independently" shall mean that the corresponding substituents may be the same or may be different.

Definitions for substituents

Alkyl:

The term "C_{1-n}-alkyl", wherein n is an integer from 2 to n, either alone or in combination with another radical denotes an acyclic, saturated, branched or linear hydrocarbon radical with 1 to n C atoms. For example the term C_{1-4}-alkyl embraces the radicals:

C1-alkyl: H_3C-,

C2-alkyl: H_3C-CH_2-,

C3-alkyl: H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-,

C4-alkyl: H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-.

Cycloalkyl:

The term "C_{3-n}-cycloalkyl", wherein n is an integer from 4 to n, either alone or in combination with another radical denotes a cyclic, saturated, unbranched hydrocarbon radical with 3 to n C atoms. For example the term C_{3-6}-cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

Heteroaryl

The term "heteroaryl" means an aromatic-ring systems containing heteroatoms. A heteroaryl comprises at least one heteroatom selected from N, O or S, wherein an atom like S may be oxidized without disturbing the aromatic character of the ring system which is why it is referred to as $S(O)_r$, wherein r = 0, 1 or 2. The ring is composed of atoms or groups of atoms such as carbon, oxygen, nitrogen, sulfur, -S(O)- or -$S(O)_2$-. Such atoms or groups are ring members. For example, a 5 membered heteroaryl is composed by 5 such atoms/groups. The term "heteroaryl" is intended to include all the possible isomeric forms. In cases in which there is tautomeric forms are possible which allow an aromatic and a non-aromatic character, the system shall be considered aromatic if the aromatic form dominates under ambient and/or *in-vivo* conditions.

In principle, a "heteroaryl" may be attached to the group of which it is a substituent either by a carbon ring atom or a nitrogen ring atom.

Heterocycloalkyl

The term "heterocycloalkyl" means a cycloalkyl ring in which one or more carbon atoms are replaced by heteroatoms. A heterocycloalkyl comprises at least one heteroatom selected from N, O or S, wherein an atom like S may be oxidized, which is why it is referred to as $S(O)_r$, wherein r = 0, 1 or 2. The ring is composed of atoms or groups of atoms such as carbon, oxygen, nitrogen, sulfur, -S(O)- or $-S(O)_2-$. Such atoms or groups are ring members. A 5 membered heterocycloalkyl is composed by 5 such atoms/groups. The term "heterocycloalkyl" is intended to include all the possible isomeric forms. A heterocycloalkyl is a non-aromatic ring system, that even if substituted will maintain its non-aromatic character. If not specified otherwise it is a saturated ring system.

PREFERRED EMBODIMENTS

Specifically preferred in the context of the present invention are the following compound family groups (compound family groups of active compounds). The following compound family groups and individual isomers (= compound family members) are particularly preferred embodiments of compounds according to the invention. Each such compound family group and individual isomer is an individual embodiment of the invention. For each of these compound family groups one or more isomer(s) or mixture of specific isomers is/are among the compounds as exemplified in the section "**Exemplary embodiments of active compounds**".

The following tabular scheme is used to list said active compound families and their members individually. In the presentation, the structure prevails the chemical name in case of discrepancy.

Compound family with alphanumerical abbreviation: chemical name thereof		
chemical structure [1)]	Compound family members[2)] (R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R) and and mixtures thereof[2a)]	Exemplified species[3)]

1) Structure of compound family is presented as diastereomeric or racemic mixture.

2) The compound family encompasses all stereoisomers that are encompassed by the chemical structure of the left hand column as well as the mixtures of the corresponding stereoisomers. In the table form only the individualized stereoisomers are presented as the preferred representatives of the compound family. The specific stereochemistry is presented with respect to R^1 and R^3 according to formula (I). Stereochemistry of the two stereocentres bearing R^1 and the one within R^3 is presented as (R^1;R^3), wherein (R^1;R^3) = (configuration at R^1; configuration at R^3). The name and the structure are directly determinable from the remaining information provided. While the absolute configuration for R^3 is known, as this is R-1,1,1-trifluoro-2-propoxy substituent, S-1,1,1-trifluoro-2-propoxy, (S)-Tetrahydro-furan-3-oxy or (R)-Tetrahydro-furan-3-oxy, the absolute configuration for R^1 is not known. For R^1, only the relative configuration with respect to R^2 is known: their relative configuration is always syn.

The following abbreviations for the absolute configuration of the corresponding stereocentres are used: M: mixture of compounds with R and S configuration at the corresponding stereocentres R^1 and R^3; R: R-configuration at R^3; S: S-configuration at R^3; X,Y,U,V: specific configuration R^1, however the absolute configuration is not known. X and Y are

used to indicate the two different stereoisomers with regard to R^1 if R^3 has S-configuration, U and V are used to indicate the two different stereoisomers with regard to R^1 if R^3 has R-configuration. The absolute configuration behind X,Y,U and Y may vary over the different compound families. For example the configurations (X; S) and (Y,S) describes the two stereoismers wherein for both compounds R^3 shows S-configuration while for one of them R^1 shows R-configuration and for the other one R^1 shows S-configuration;

In case R^3 lacks a stereogenic center, only the specific stereochemistry at R^1 is presented by the capital letters W for enantiomer 1, Z for enantiomer 2; M1 indicates a mixture at R^1. This is as again the absolute configuration is not known. Consequently for a compound family lacking a stereogenic center at R^3 only the stereochemical property for R^1 is to be considered. In the below table this is indicated as (R^1; R^3= no stereogenic center). In case R^1 in itself includes a stereogenic center, stereochemistry is presented by a pair of three time of the corresponding letters for R and S configuration: as before the first letter stands for the stereochemistry of the carbon atom bearing R^1, the second letter stands for the stereochemistry within substitutent R^3 and the third one for the stereochemistry within R^1.

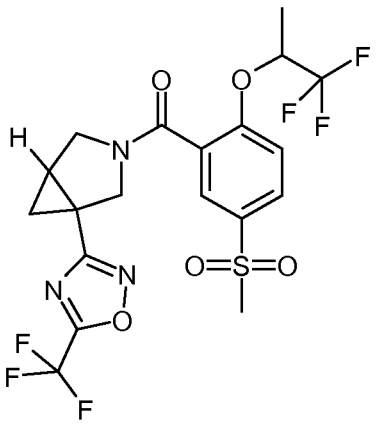
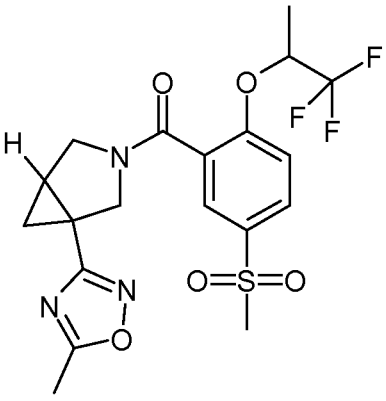
For example: (R;S;R) means , stereochemistry at the bridgehead bearing R^1 is R; stereochemistry within substituent R^3 is S and stereochemistry within R^1 is R. The absolute configuration for the stereogenic center bearing R^1 and the stereogenic center within R^1 may be not known. In these cases the following abbreviations for the absolute configuration of the corresponding stereocentres are used: M: mixture of compounds with R and S configuration at the corresponding stereocentres.

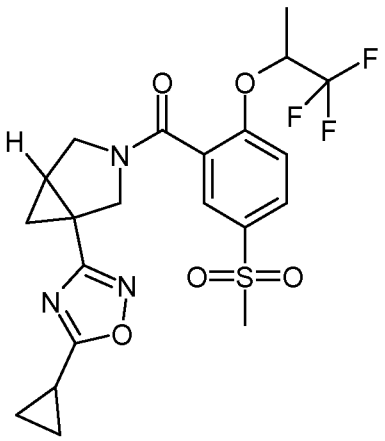
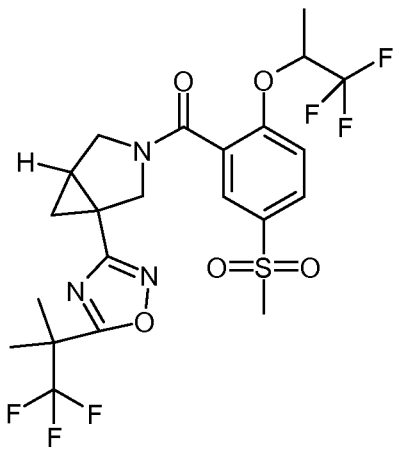
2a) The compound family encompasses all mixtures of the corresponding stereoisomers of said family, i.e. mixtures of 2, 3 or 4 stereoisomers that belong to the same compound family.(= binary, ternary and quaternary mixtures). Example of the binary mixtures (in the terminology (R^1;R^3) as discussed above) : (S;S) and (R;R); (S;S) and (R;S); (S;S) and (S;R); (R;R) and (R;S); (R;R) and (S;R).

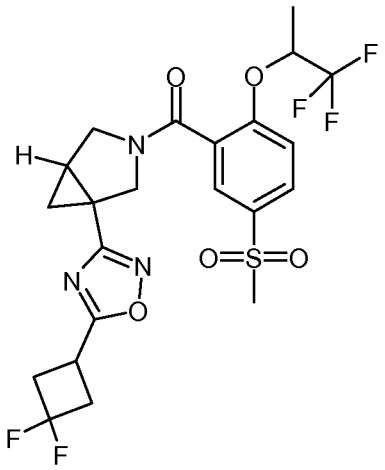
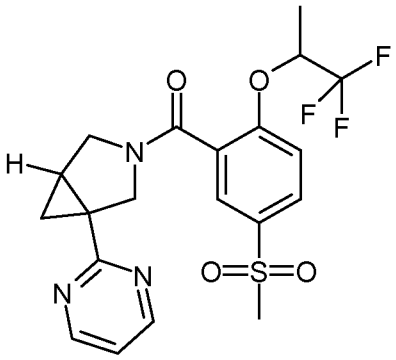
3) For details it is referred to the experimental part, section "**Exemplary embodiments**". The example number and the stereochemistry are presented as discussed above under 2).

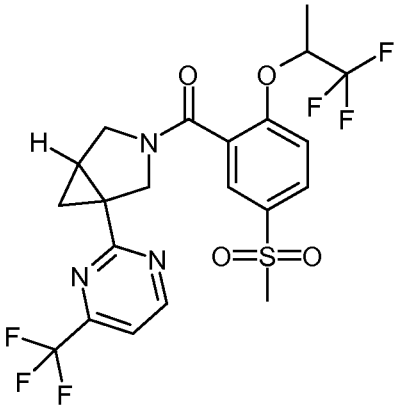
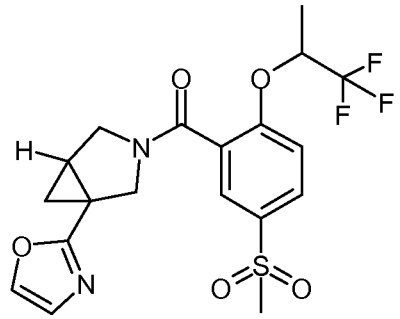
List of active compound families and the individual family members as further preferred embodiments of the invention (Table 1)

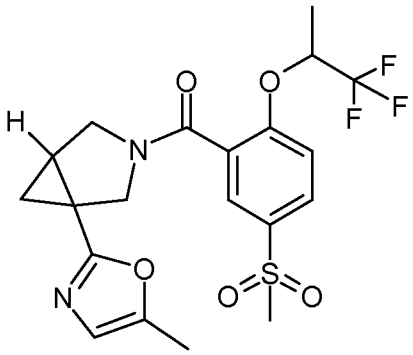
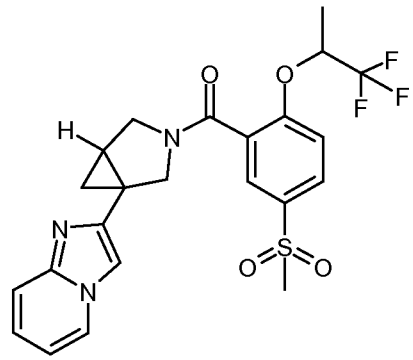
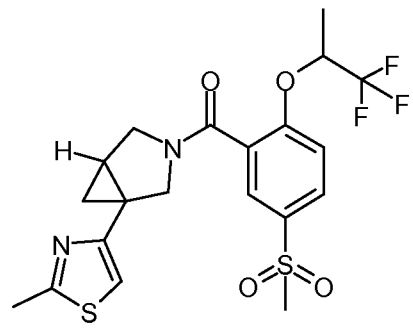
Table 1

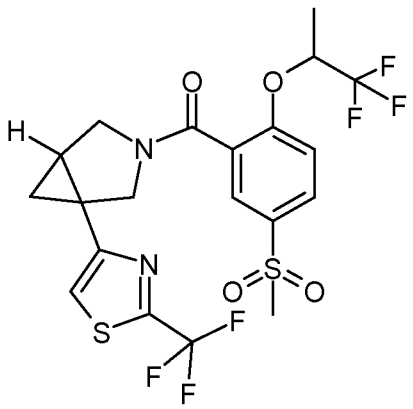
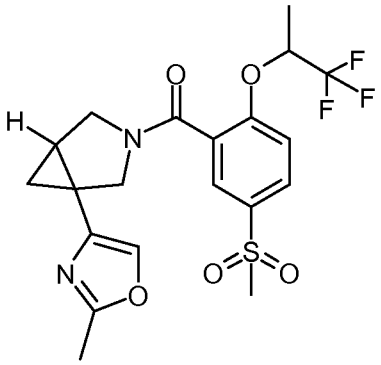
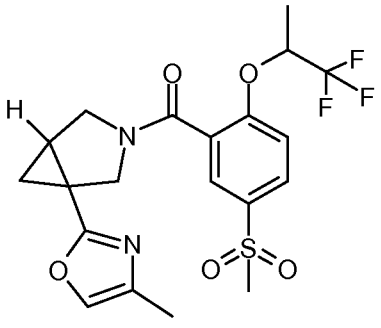
Compound family A: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 1, (M;S); example 2, (X;S); example 3, (Y;S); example 4, (U;R); example 5, (V;R) example 58, (M;R)
Compound family B: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 6, (M;S); example 7, (X;S); example 8, (Y;S); example 42, (U;R); example 43, (V;R); example 101, (M;R)

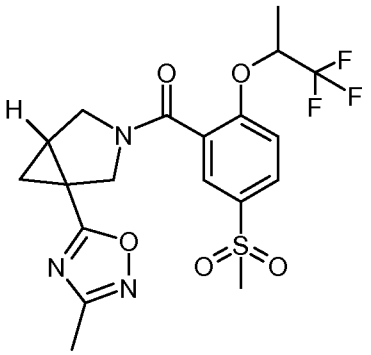
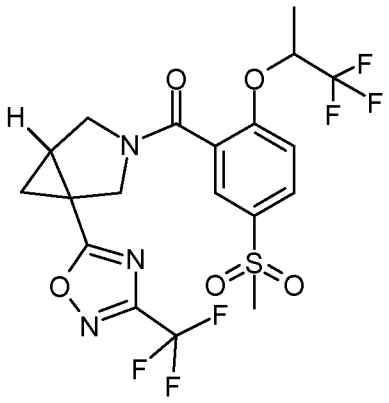
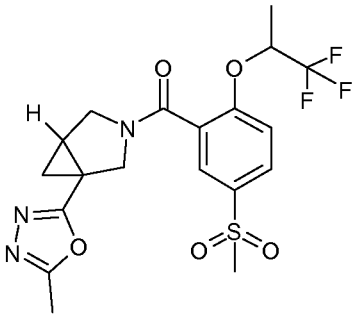
Compound family C: [1-(5-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 9, (M;S); example 10, (X;S), example 11, (Y;S); example 41, (M;R); example 44, (U;R); example 45, (V;R);
Compound family D: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 12, (M;S);

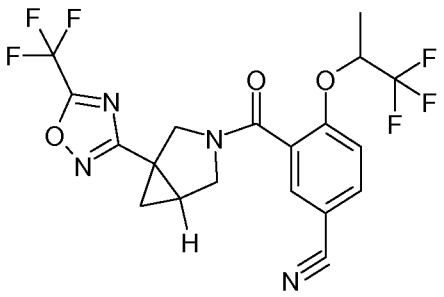
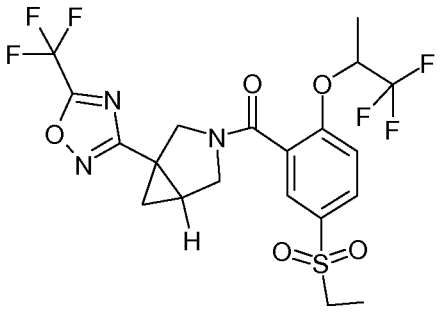
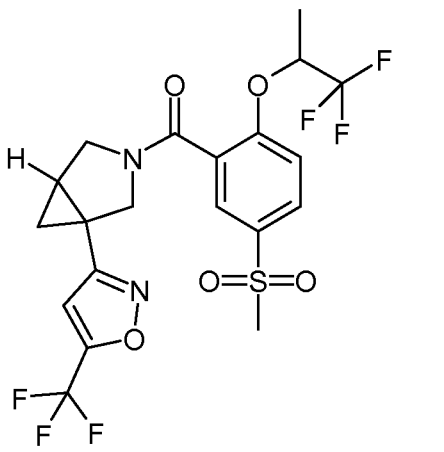
Compound family E: {1-[5-(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 13, (M;S); and
Compound family F: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(1-pyrimidin-2-yl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 14, (M;S);

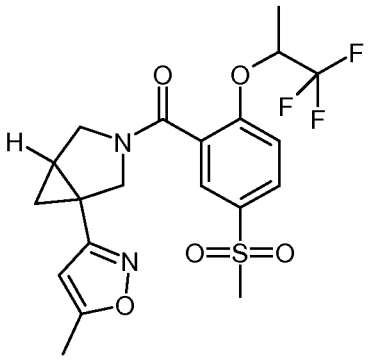
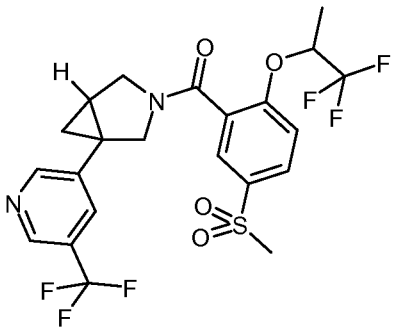
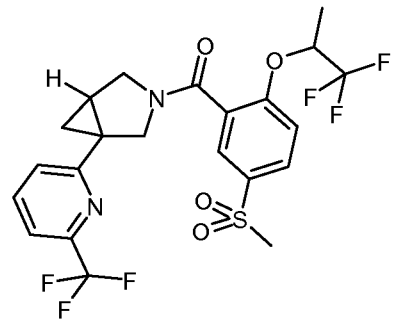
Compound family G: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 15, (M;S); example 16, (X;S); example 17, (Y;S); example 18, (U;R); example 19, (V;R); example 72 (M;R)
Compound family H: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-(1-oxazol-2-yl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 20, (M;S);

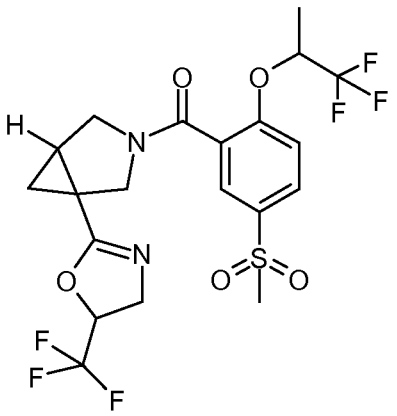
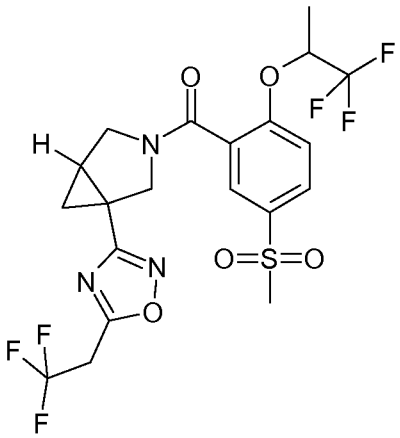
Compound family I: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-methyl-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 21, (M;S); example 22, (X;S); example 23, (Y;S);
Compound family J: (1-Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methy-1-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 24, (M;S);
Compound family K: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 25, (M;S);

Compound family L: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(2-trifluoromethyl-thiazol-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 26, (M;S); example 27, (X;S); example 28, (Y;S); example 29, (M;R); example 30, (U;R); example 31, (V;R);
Compound family M: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(2-methyl-oxazol-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 32, (M;S);
Compound family N: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-methyl-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 33, (M;S);

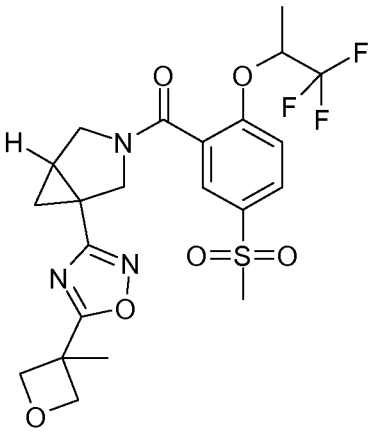
Compound family O: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 34, (M;S); example 35, (M;R);
Compound family P: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(3-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 36, (M;S); example 37, (M;R); example 84 (X;S) example 85 (Y;S) example 86 (U;R) example 87 (V;R)
Compound family Q: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 38, (M;S);

Compound family R: 4-(2,2,2-Trifluoro-1-methyl-ethoxy)-3-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonyl]-benzonitrile		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 39, (M;M); example 88 (M;S) example 89 (X;S) example 90 (Y;S) example 91 (M;R)
Compound family S: [5-Ethanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 40, (M;S); example 92 (M;R) example 93 (U;R) example 94 (V;R)
Compound family T: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 46, (M;S); example 47, (X;S); example 48, (Y;S); example 49, (M;R); example 50, (U;R); example 51, (V;R);

Compound family U: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 52, (M;S);
Compound family V: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 53, (M;S);
Compound family W: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 54, (M;S); example 55, (X;S); example 56, (Y;S);

Compound family X: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R;R) and (R;R;S) and (R;S;S) and (R;S;R) and (S;R;R) and (S;R;S) and (S;S;S) and (S;S;R)	example 57, (M;S;M)
Compound family Y: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 61 (M;S)

Compound family Z: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy) phenyl]-{1-[5-(3-methyl-oxetan-3-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone



(R;R) and

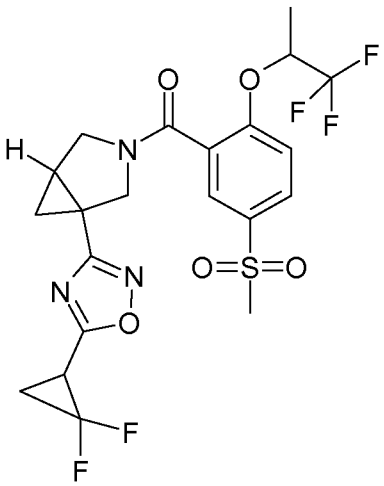
(S;S) and

(R;S) and

(S;R);

Example 62 (M;S)

Compound family Za: {1-[5-(2,2-Difluoro-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy) -phenyl]-methanone



(R;R;R) and

(R;R;S) and

(R;S;S) and

(R;S;R) and

(S;R;R) and

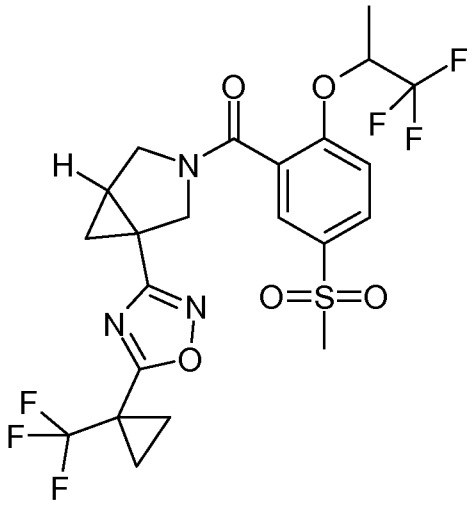
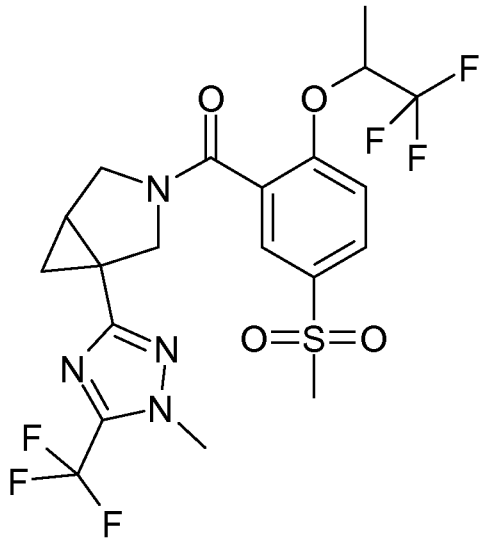
(S;R;S) and

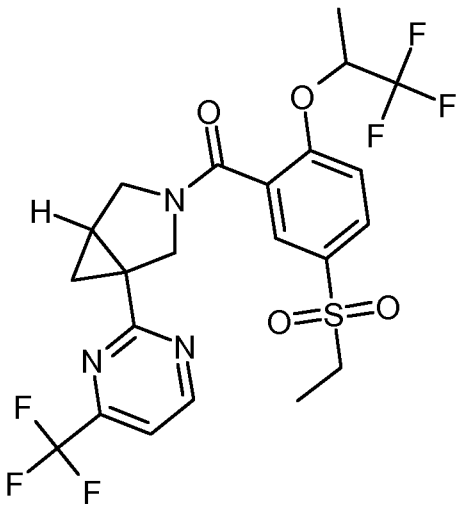
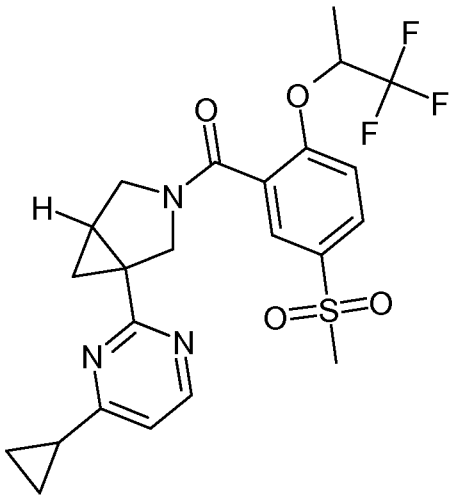
(S;S;S) and

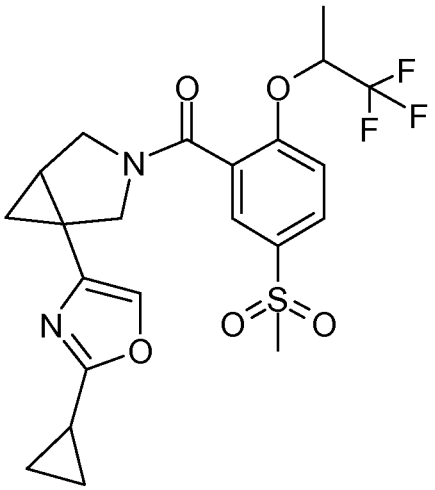
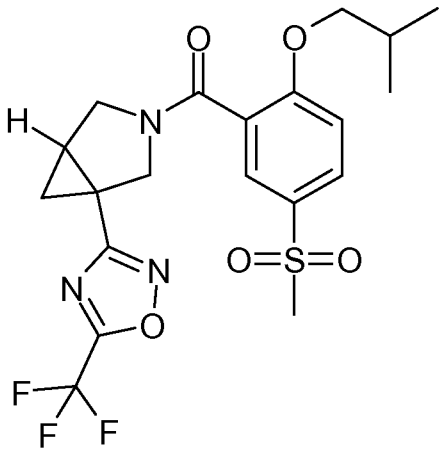
(S;S;R)

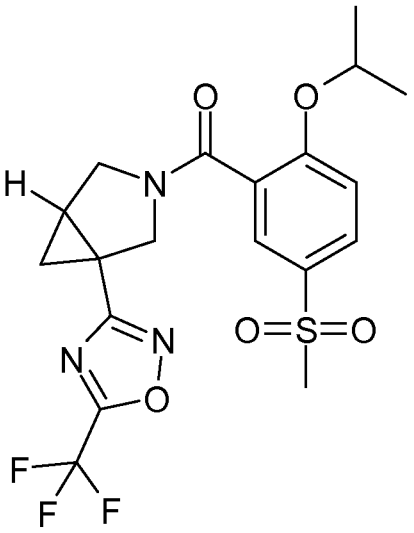
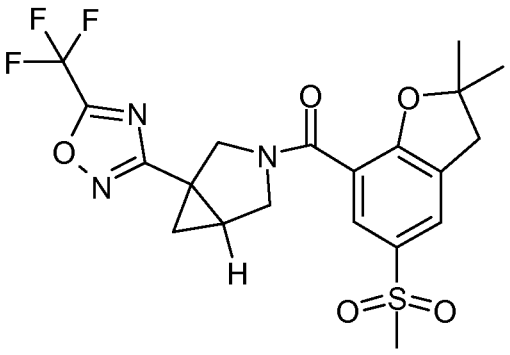
Example 63 (M;S;M)

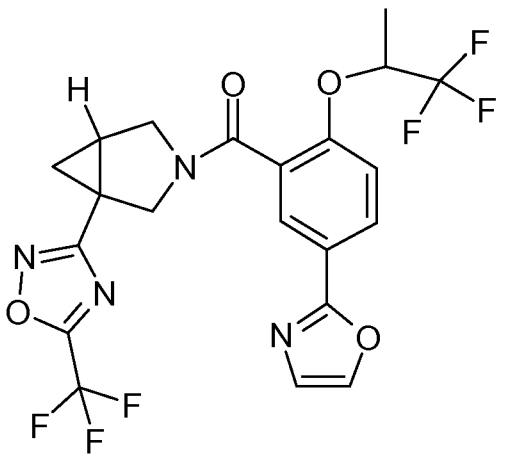
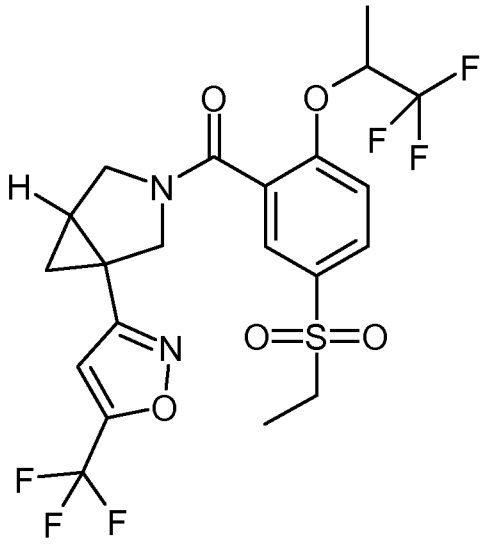
Example 64 (M:R;M)

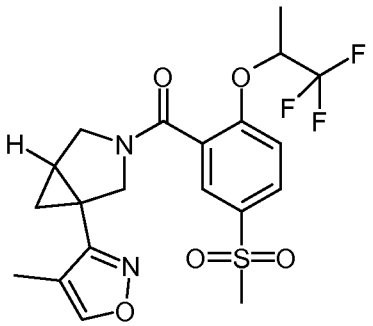
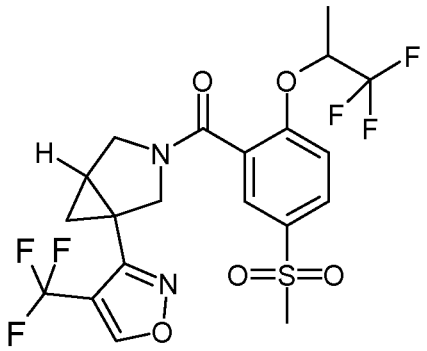
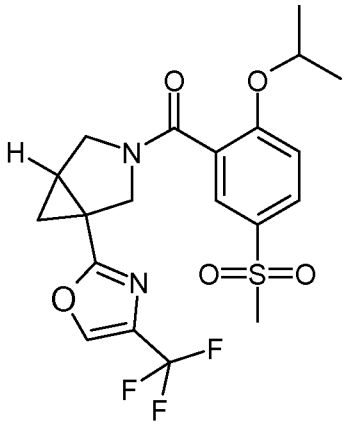
Compound family Zb: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 65 (M:S) Example 66 (X:S) Example 67(Y:S) Example 68 (M:R) Example 69 (U:R) Example 70 (V:R)
Compound family Zc: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 71 (M;S)

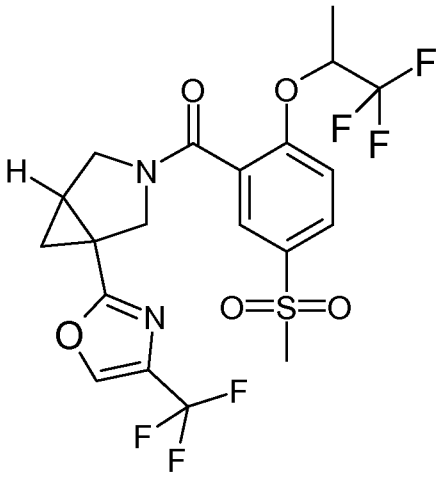
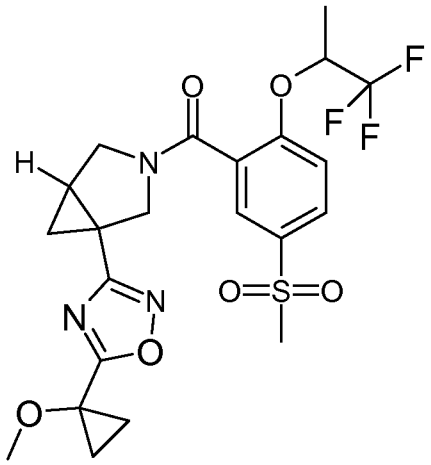
Compound family Zd: [5-Ethanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 73 (M;S) Example 74 (X;S) Example 75 (Y;S) Example 76 (M:R) Example 77 (U:R) Example 78 (V:R)
Compound family Ze: [1-(4-Cyclopropyl-pyrimidin-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 79 (M;R)

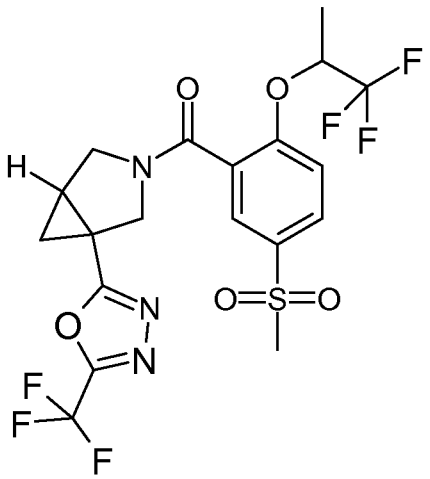
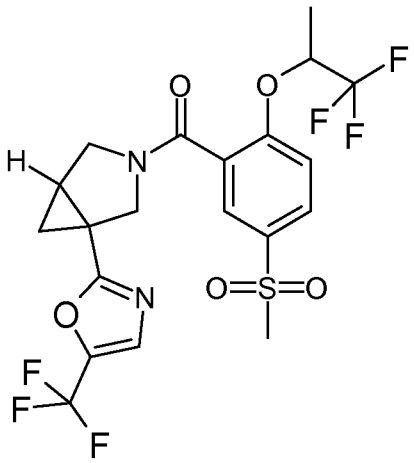
Compound family Zf: [1-(2-Cyclopropyl-oxazol-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 80 (M;S) Example 81 (M;R) Example 82(U;R) Example 83 (V;R)
Compound family Zg: (2-Isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R; R^3= no stereo-genic center) and (S; R^3= no stereoge-nic center)	Example 95 (M1)

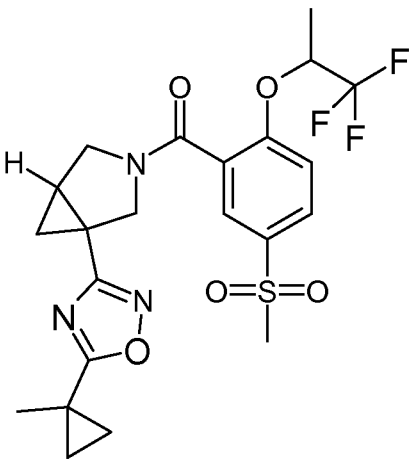
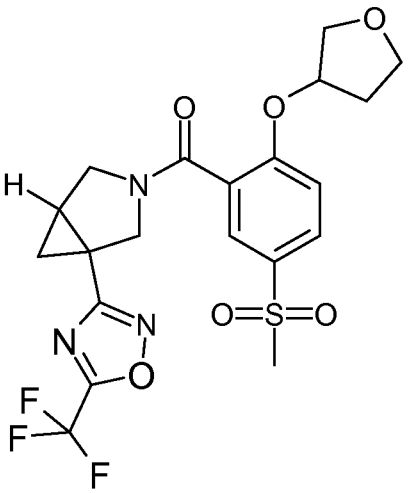
Compound family Zh: (2-Isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R; R^3= no stereogenic center) and (S; R^3= no stereogenic center)	Example 96 (M1) Example 97 (W) Example 98 (Z)
Compound family Zi: (5-Methanesulfonyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R; R^3= no stereogenic center) and (S; R^3= no stereogenic center)	Example 99 (M1)

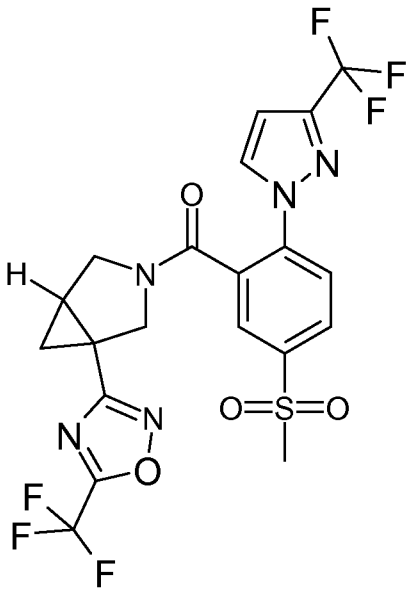
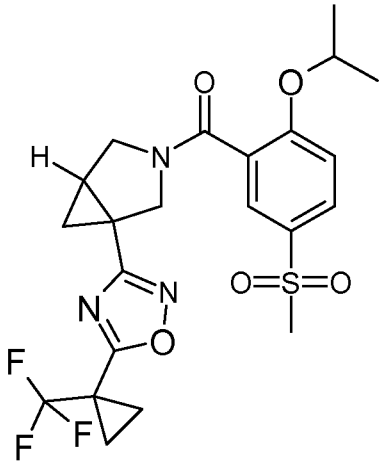
Compound family Zj: [5-Oxazol-2-yl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	Example 100 (M;S)
Compound family Zl: [5-Ethanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 102, (M;S); example 103, (X;S); example 104, (Y;S); example 105, (M;R); example 106, (U;R); example 107, (V;R)

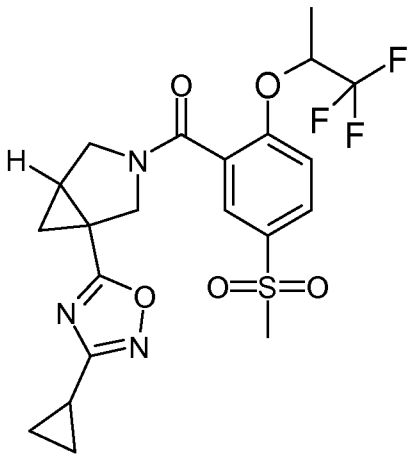
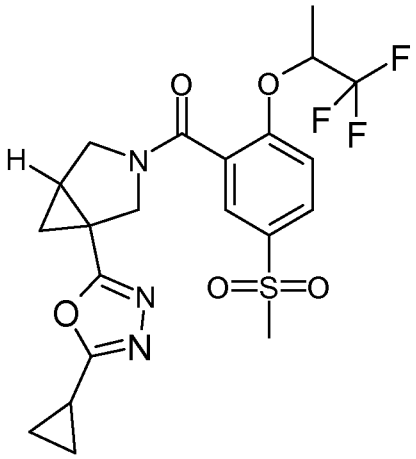
Compound family Zm: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-methyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 108, (M;S);
Compound family Zn: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 109, (M;S);
Compound family Zo: (2-Isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[1-(4-trifluoromethyl-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R; R^3= no stereo-genic center) and (S; R^3= no stereoge-nic center)	example 110, (M1); example 111, (W) example 112, (Z)

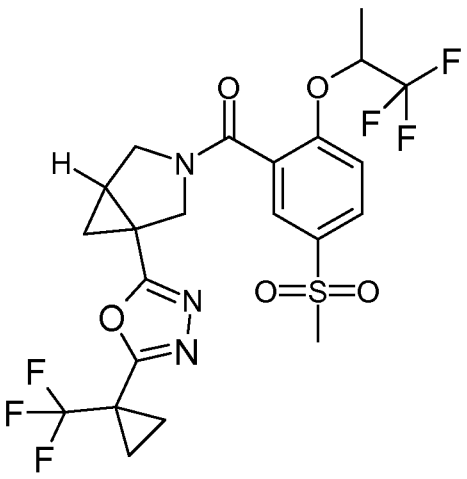
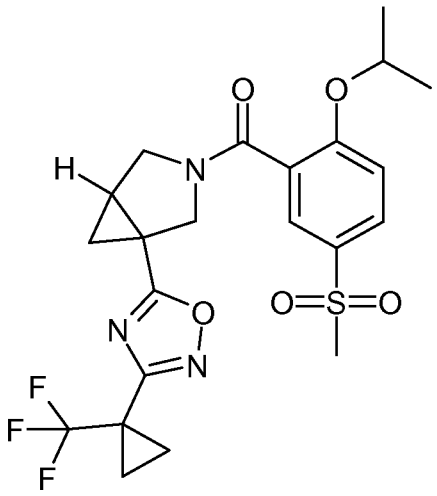
Compound family Zp: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-trifluoromethyl-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 113, (M;R); example 114, (U;R) example 115, (V;R); example 136, (X;S); example 137, (Y;S);
Compound family: Zq: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(1-methoxy-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 116, (M;S); example 117, (X;S); example 118, (Y;S); example 119, (M;R); example 120, (U,R); example 121, (V,R);

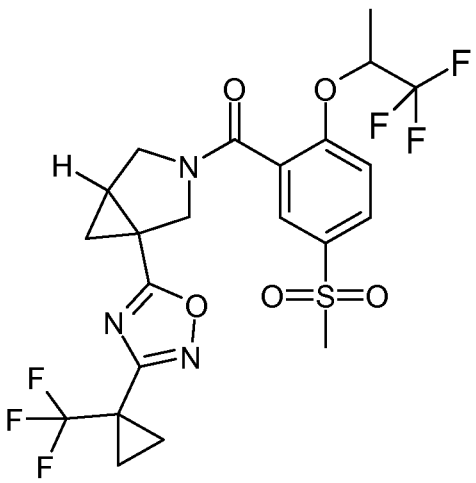
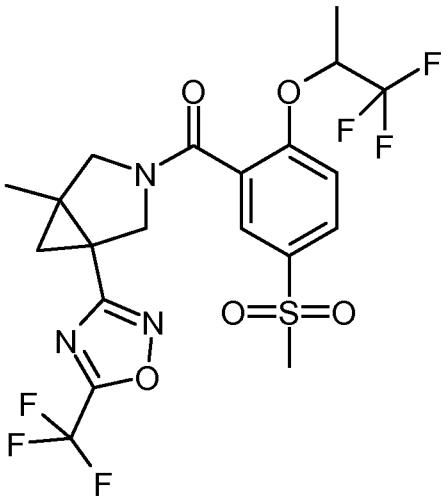
Compound family: Zr: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 122, (M;R); example 123, (U;R); example 124, (V;R); example 125, (M;S); example 126, (X,S); example 127, (Y,S);
Compound family: Zs: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-oxazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 128, (M;R); example 129, (U;R); example 130, (V;R); example 131, (M;S); example 132, (X,S); example 133, (Y,S);

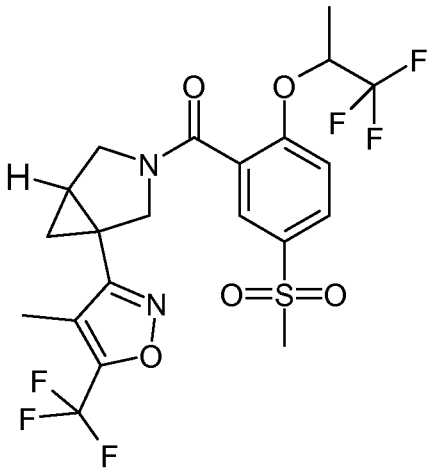
Compound family: Zt: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(1-methyl-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 134, (M;S); example 135, (M;R);
Compound family: Zu: [5-Methanesulfonyl-2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 138, (M,R); example 139, (U;R); example 140, (V;R)

Compound family: Zv: [5-Methanesulfonyl-2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-[1-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R; R^3= no stereogenic center) and (S; R^3= no stereogenic center)	example 141, (M1);
Compound family: Zw: (2-Isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-{1-[5-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R; R^3= no stereogenic center) and (S; R^3= no stereogenic center)	example 142, (W)

Compound family: Zx: [1-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0] hex-3-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 143, (X;S); example 144, (Y;S); example 145, (M;R)
Compound family: Zy: [1-(5-Cyclopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0] hex-3-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 146, (M;R); example 147, (M;S)

Compound family: Zz: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[5-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 148, (M;R); example 149, (U;R); example 150, (V;R); example 151, (M;S); example 152, (X;S); example 153, (Y;S)
Compound family: Zza: (2-Isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-{1-[3-(1-trifluoro-methyl-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R; R^3= no stereo-genic center) and (S; R^3= no stereoge-nic center)	example 154, (M1)

Compound family: Zzb: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-{1-[3-(1-trifluoromethyl-cyclopropyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 155, (M;S); example 156, (M;R)
Compound family: Zzc: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-methyl-5-(5-trifluoromethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 157, (M;S); example 158, (X;S); example 159, (Y;S)

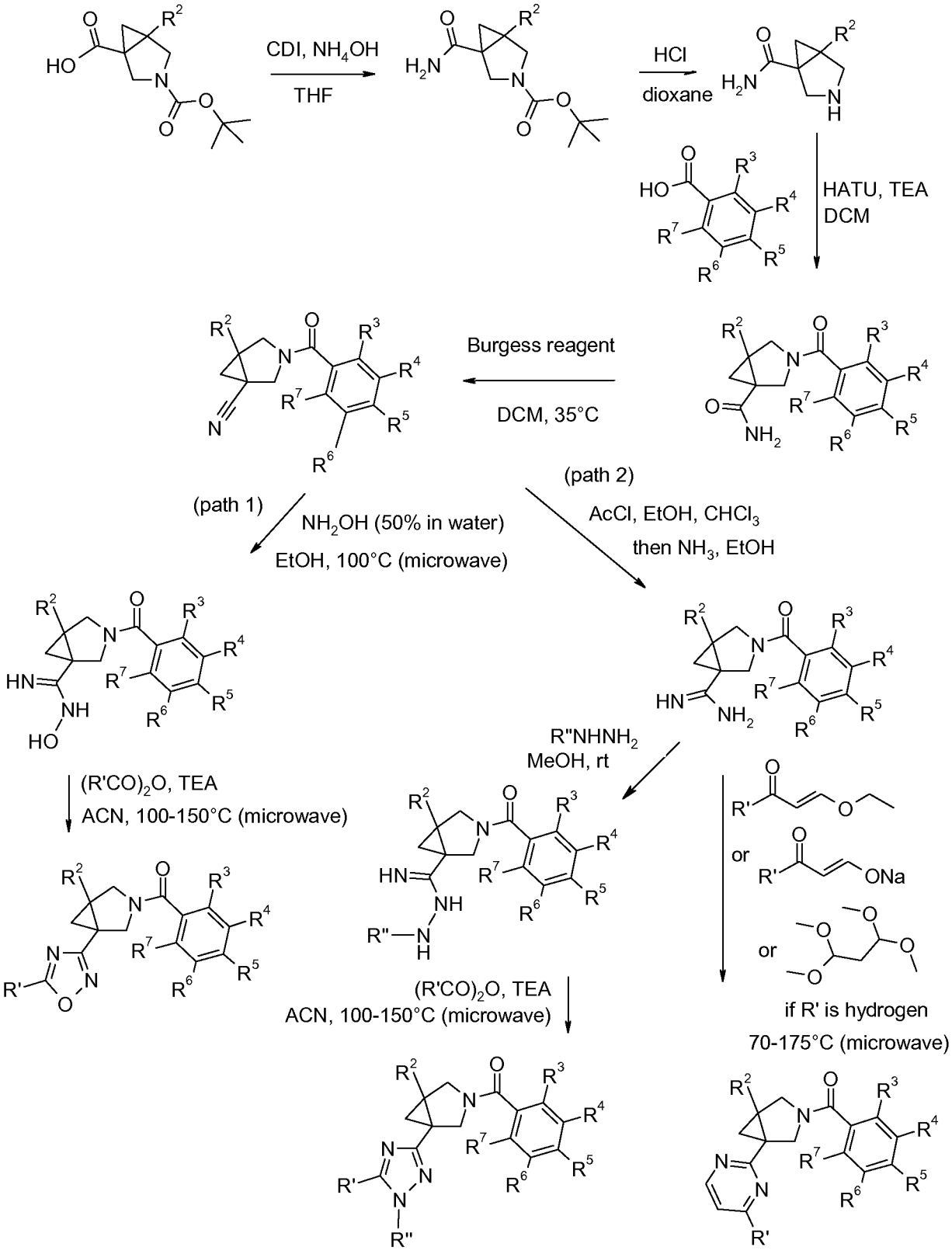
Compound family: Zzd: [5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[1-(4-methyl-5-trifluoromethyl-isoxazol-3-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-methanone		
	(R;R) and (S;S) and (R;S) and (S;R);	example 160, (M;R); example 161, (U;R); example 162, (V;R); example 163, (M;S); example 164, (X;S); example 165, (Y;S)

and wherever appropriate the salts, preferably pharmaceutically acceptable salts, solvates and the solvates of the salts thereof.

PREPARATION

The following schemes shall illustrate generally how to manufacture the compounds according to general formula (I) and the corresponding intermediate compounds by way of example. The abbreviated substituents may be as defined above if not defined otherwise within the context of the schemes.

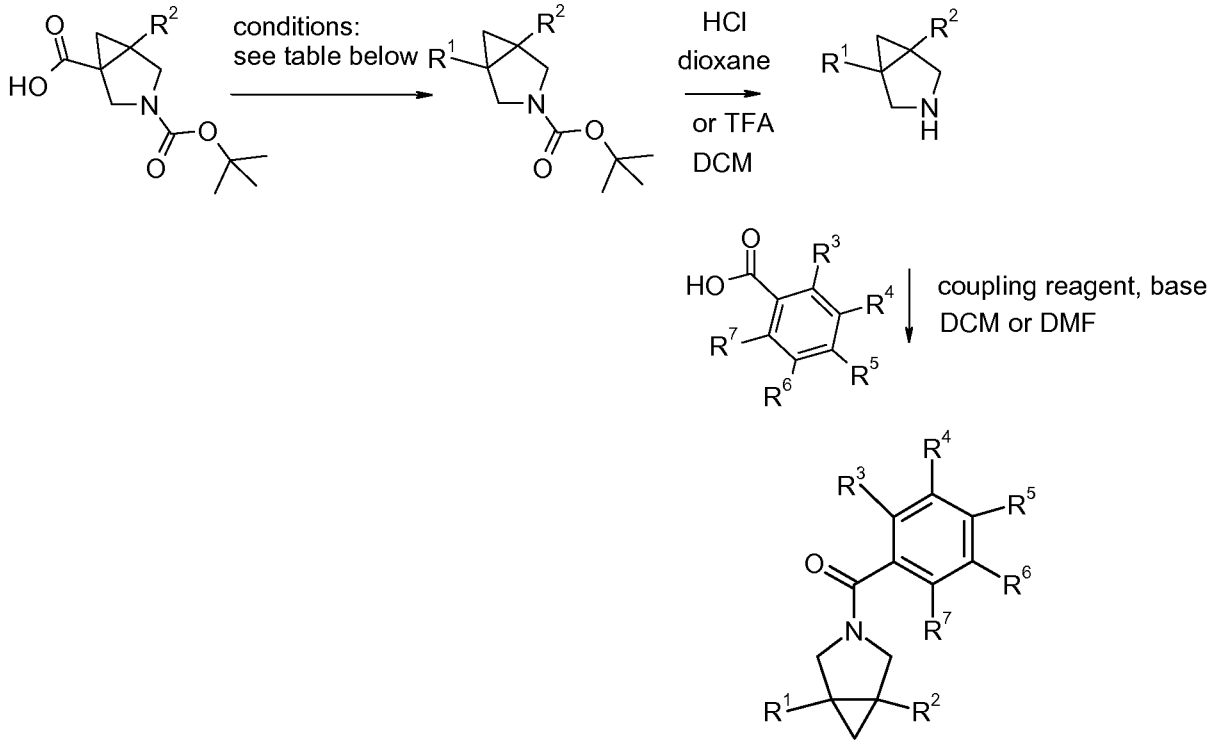
Scheme 1


CDI, NH4OH
THF
HCl
dioxane
HATU, TEA
DCM
Burgess reagent
DCM, 35°C
(path 1)
NH2OH (50% in water)
EtOH, 100°C (microwave)
(path 2)
AcCl, EtOH, CHCl3
then NH3, EtOH
R"NHNH2
MeOH, rt
(R'CO)2O, TEA
ACN, 100-150°C (microwave)
or
or
if R' is hydrogen
70-175°C (microwave)

In scheme 1 all substituents R^1 to R^7 have the meaning as defined for general formula (I) and all embodiments of the invention that directly refer thereto. R' and R''= substituents as defined for R^1.

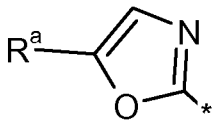
Scheme 1: In a first step a derivative of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester is coupled with ammonium hydroxyde in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole in an appropriate solvent like THF. The Boc protecting group of the resulting primary amide is deprotected with hydrochloric acid in an appropriate solvent like dioxane. The resulting product is coupled with benzoic acid derivatives in an appropriate solvent like DMF and in the presence of a coupling agent (e.g. HATU or TBTU) and a base (e.g. TEA or DIPEA). The primary amide functional group of the resulting benzamide is converted into a nitrile functional group using Burgess reagent in DCM. These compounds are reacted with hydroxylamine (50% in water) in EtOH at elevated temperatures under microwave irradiation to give the corresponding amidoximes (path 1). These derivatives are then converted to 1,2,4-oxadiazole derivatives upon treatment with anhydrides, a base (e.g. TEA) and an appropriate solvent like ACN at elevated temperature under microwave irradiation. Alternatively, nitriles are converted to the corresponding amidines upon treatment with AcCl in EtOH and $CHCl_3$ followed by treatment with ammonia in EtOH (path 2). These compounds are reacted with a 1,3-dicarbonyl derivative or a synthetic equivalent (e.g. 1,1,3,3-tetramethoxypropane or 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one) to form the corresponding pyrimidines. Alternatively, amidines are reacted with hydrazines in MeOH to give the corresponding amidrazones. These derivatives are then converted to 1,2,4-triazole derivatives upon treatment with anhydrides, a base (e.g. TEA) and an appropriate solvent like ACN at elevated temperature under microwave irradiation.

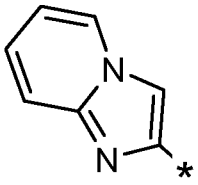
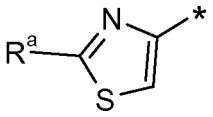
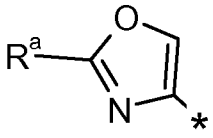
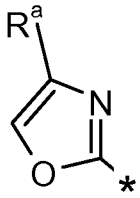
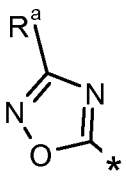
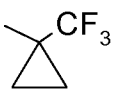
Scheme 2

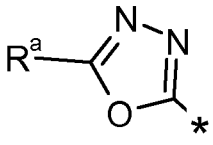
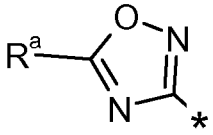
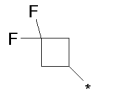
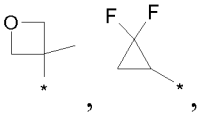
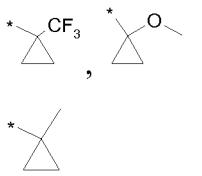
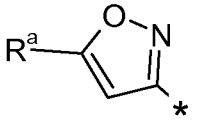


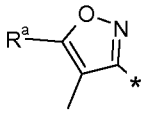
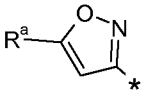
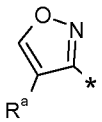
In scheme 2 all substituents R^1 to R^7 have the meaning as defined for general formula (I), all embodiments of the invention that directly refer thereto and specifically the meaning as defined in the following table.

Scheme 2: a derivative of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester is treated under conditions listed in the table below to form heteroaryl substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid-3-tert-butyl ester. R^a is a substituent of Het.

conditions as mentioned in scheme 2	R^1	R^a
Reaction with a coupling agent (e.g. TBTU, etc.) and a base (e.g. TEA) followed by a 2-amino-alcohol. Oxidation with Dess-Martin-Periodinane in dichloromethane or acetonitrile. Treatment with Burgess-reagent in THF at elevated temperatures.		H-, H_3C-, F_3C-

Reaction with oxalylchloride in THF followed by treatment with trimethylsilydiazomethane followed by hydrochloric acid in dioxane. Reaction with a 2-amino-pyridine in 1,2-dimethoxyethane at elevated temperatures.		-
Reaction with oxalylchloride in THF followed by treatment with trimethylsilydiazomethane followed by hydrochloric acid in dioxane. Reaction with a thioamide in EtOH.		H_3C-, F_3C-
Reaction with oxalylchloride in THF or DCM followed by treatment with trimethylsilydiazomethane followed by hydrochloric or hydrobromic acid. Reaction with an amide in 1-methyl-2-pyrrolidinone or EtOH at elevated temperatures		H_3C-, cyclopropyl
Reaction with a coupling agent (e.g. CDI, etc.) in THF followed by ammonium hydroxyde Reaction with a haloketone in ethanol at elevated temperatures in ethanol or in dioxane optionally followed by treatment with methanesulfonylchloride and TEA in DCM		H_3C-, F_3C-
Reaction with a coupling agent (e.g. CDI, etc) in DMF followed by a N-hydroxyamidine derivative (which may be obtained from the corresponding nitrile upon treatment with hy-		H_3C-, F_3C-, cyclopropyl, 

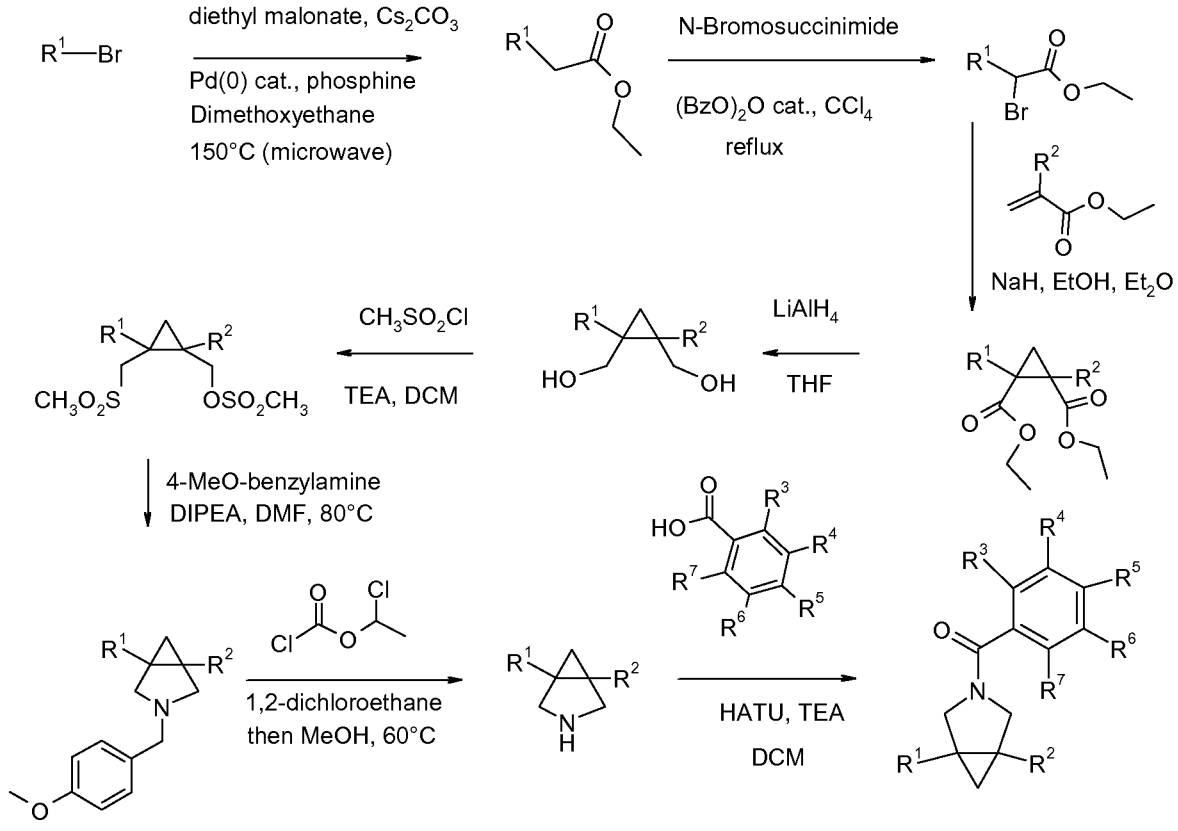
droxylamine and potassium carbonate in water/EtOH or from the corresponding amide upon treatment with an anhydride in THF at elevated temperatures followed by hydroxylamine and potassium carbonate in MeOH) at elevated temperatures		
Reaction with a coupling agent (e.g. TBTU, etc.) and a base (e.g.DIPEA) followed by a carboxylic acid hydrazide. Treatment with Burgess-reagent in 1,2-dichloroethane at elevated temperatures		H_3C-, cyclopropyl,  F_3C-,
Reaction with a coupling agent (e.g.CDI) in THF followed by ammonium hydroxyde Treatment with Burgess-reagent in DCM at elevated temperatures Reaction with hydroxylamine in ethanol at elevated temperatures Reaction an anhydride and TEA in ACN at elevated temperatures		F_3C-, cyclopropyl-, CH_3-, $CF_3C(CH_3)_2$-,  CF_3CH_2-  
Reaction with CDI in DCM followed by TEA and N,O-dimethylhydroxylamine Reaction with methylmagnesium bromide in THF Reaction with lithium bis(trimethylsilyl)amide followed by treatment with an ester in THF Reaction with hydroxylamine hydrochloride		F_3C-

in methanol at elevated temperatures Treatment with a TEA followed by a sulfonyl chloride in DCM		
a. Reaction with a coupling agent (e.g. CDI, etc.) in DCM followed by a base (e.g. TEA) and N,O-dimethylhydroxylamine Reaction with ethylmagnesium bromide in THF Reaction with Lithium diisopropylamide followed by treatment with an acylimidazole in THF Reaction with hydroxylamine hydrochloride in methanol at elevated temperatures Treatment with a TEA followed by a sulfonyl chloride in DCM;		F_3C-
Reaction with lithium aluminium hydride in THF Reaction with Dess-Martin periodinane in DCM Reaction with hydroxylamine hydrochloride and sodium acetate in EtOH and water Reaction with N-chlorosuccinimide in DMF at 40°C Treatment with a haloalkene and TEA in DCM or $CHCl_3$		H_3C-, F_3C-
Reaction with lithium aluminium hydride in THF Reaction with Dess-Martin periodinane in DCM Reaction with hydroxylamine hydrochloride		H_3C-, F_3C-

and sodium acetate in EtOH and water Reaction with N-chlorosuccinimide in DMF at 40°C Treatment with an enolether and TEA in DCM		

The resulting Het-substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid-3-tert-butyl ester derivatives are deprotected with hydrochloric acid or TFA in an appropriate solvent like dioxane. The resulting products are coupled with benzoic acid derivatives in an appropriate solvent like DMF and in the presence of a coupling agent (e.g. HATU or TBTU) and a base (e.g. TEA or DIPEA).

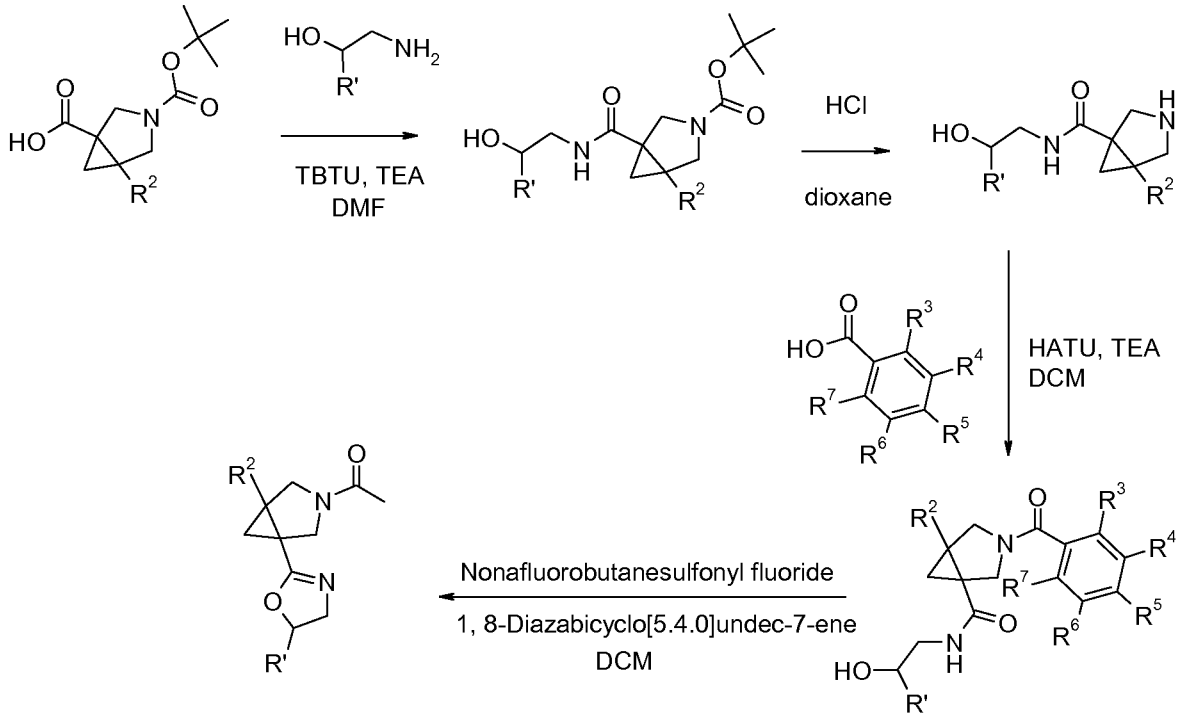
Scheme 3



In scheme 3 all substituents R^1 to R^7 have the meaning as defined for general formula (I) and all embodiments of the invention that directly refer thereto. R^1-Br in the first step: the Br is attached to a carbon atom.

Scheme 3: In a first step heteroaryl bromides are treated with a malonate derivative, a base (e.g. cesium carbonate), a Pd(0) catalyst (e.g. Pd_2dba_3) and a phosphine (e.g. t-Bu_3P) in an appropriate solvent like dimethoxyethane at elevated temperatures. The resulting acetyl-substituted derivatives are brominated with a Bromine source (e.g. N-bromosuccinimide) and a radical initiator (e.g. benzoyl peroxide) in an appropriate solvent like carbon tetrachloride at elevated temperatures. The resulting bromides are in turn treated with an acrylate derivative, a base (e.g. NaH) and ethanol in diethyl ether affording a cyclopropane derivative. The two ester functional groups of such compounds are converted to a diol coupled using a reducing agent (e.g. lithium aluminium hydride) in an appropriate solvent like THF. The diols are in turn converted to leaving groups such as mesylates upon treatment with methanesulfonyl chloride, a base (e.g. TEA) in DCM. Ring closure to pyrrolidine derivatives is carried out employing an amine (e.g. 4-MeO-benzylamine), a base (e.g. DIPEA) in an appropriate solvent like DMF at elevated temperatures. NH-pyrrolidines are obtained by deprotection of such compounds, e.g. in the case of 4-MeO-benzyl-protection by treatment with 1-chloroethyl chloroformate in 1,2-dichloroethane followed by MeOH at elevated temperatures. The resulting products are coupled with benzoic acid derivatives in an appropriate solvent like DMF and in the presence of a coupling agent (e.g. HATU or TBTU) and a base (e.g. TEA or DIPEA).

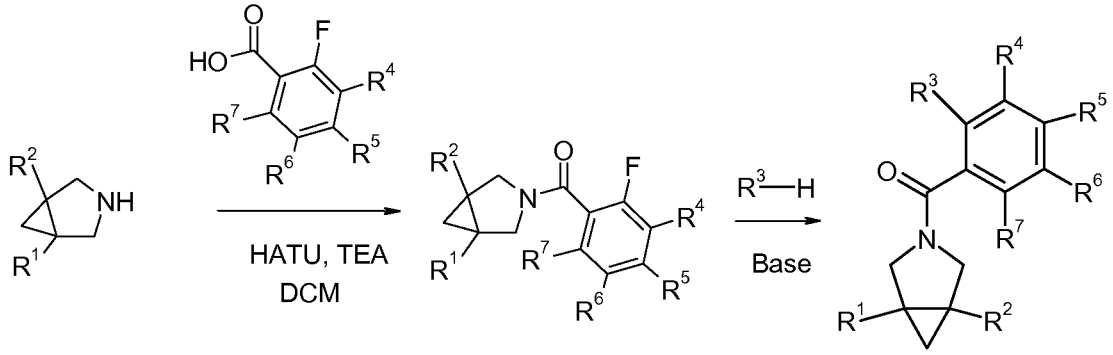
Scheme 4



In scheme 4 all substituents R^2 to R^7 have the meaning as defined for general formula (I) and all embodiments of the invention that directly refer thereto. R' = a substituent as defined for R^1, e.g. $-CF_3$.

Scheme 4: In a first step a derivative of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester is coupled with an amino alcohol in the presence of a coupling agent (e.g. TBTU), a base (e.g. TEA) an appropriate solvent like DMF. The Boc protecting group of the resulting amides are deprotected with hydrochloric acid in an appropriate solvent like dioxane. The resulting products are coupled with benzoic acid derivatives in an appropriate solvent like DMF and in the presence of a coupling agent (e.g. HATU or TBTU) and a base (e.g. TEA or DIPEA). The formation of the dihydro-oxazole is accomplished upon treatment with nonafluorobutanesulfonyl fluoride, a base (e.g. 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) in DCM.

Scheme 5

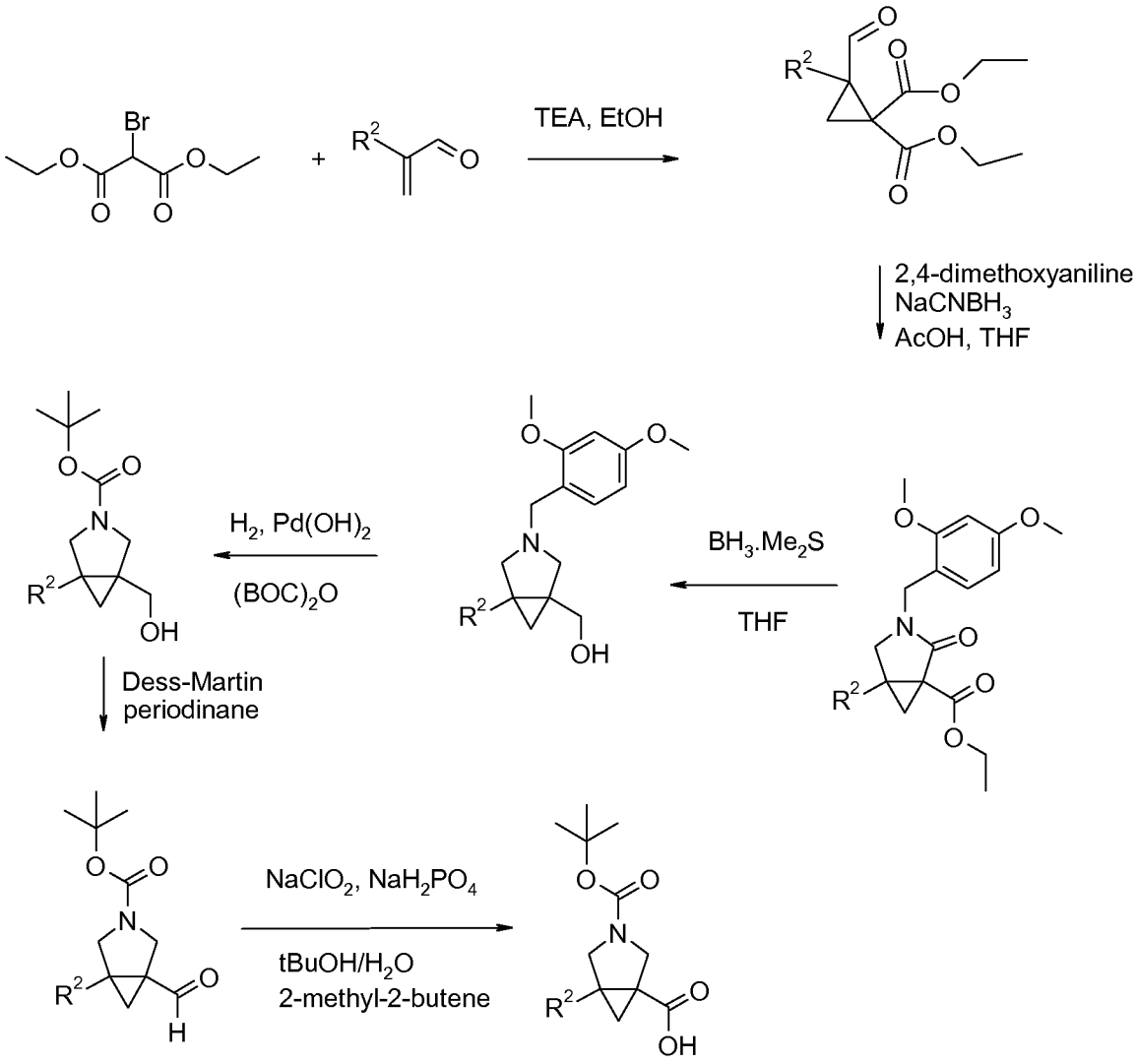


In scheme 5 all substituents R^1 to R^7 have the meaning as defined for general formula (I) and all embodiments of the invention that directly refer thereto.

Scheme 5: In a first step a derivative of 1-heteroaryl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane is coupled with fluoro-benzoic acid derivatives in an appropriate solvent like DMF and in the presence of a coupling agent (e.g. HATU) and a base (e.g. DIPEA). R^3 is subsequently installed by substitution of the Fluorine upon treatment with R^3-H and a base (e.g. NaH or KOtBu) in an appropriate solvent like THF or DMF.

3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester derivates are available from commercial vendors or, alternatively, can be synthesised following the approach described in Scheme 6.

Scheme 6



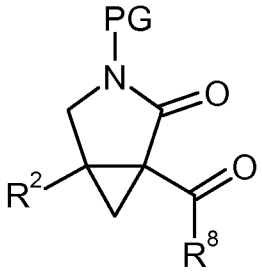
In scheme 6 substituent R^2 has the meaning as defined for general formula (I) and all embodiments of the invention that directly refer thereto.

Scheme 6: In a first step a Bromo-malonate derivative is treated with an acrylate derivative, a base (e.g. TEA) in ethanol affording a cyclopropane derivative. A pyrrolidone ring is then constructed by subjecting this compound to reductive amination conditions. The pyrrolidone is in turn converted to a pyrrolidine derivative with a reducing agent (e.g. borane-dimethylsulfide complex). N-Boc-pyrrolidines are obtained by deprotection of such compounds, e.g. in the case of 2,4-dimethoxy-benzyl-protection by metal-catalysed hydro-

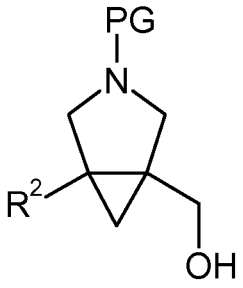
genation, in the presence of di-tert-butyl dicarbonate. Derivatives of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester are prepared by oxydation of the corresponding alcohols, e.g. by treatment with Dess-Martin periodinane followed by Sodium chlorite.

The above processes for manufacture according to schemes 1, 2, 3, 4, 5 or 6 are among other aspects of the present invention.

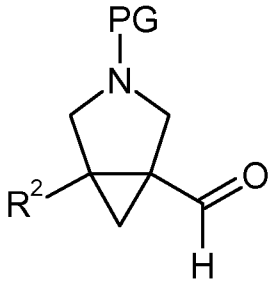
The intermediate compounds as outlined in the above processes for manufacture according to schemes 1, 2, 3, 4, 5 or 6 constitute another aspect of the present invention, specifically with regard to intermediate compounds according to any of the following general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI):



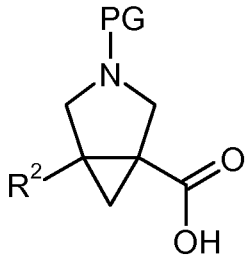
general formula (II)



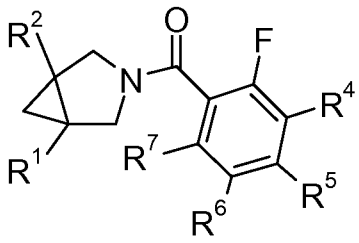
general formula (III)



general formula (IV)



general formula (V)



general formula (VI)

wherein in each of those independent formulas

R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, and R^7 have the meaning as defined for general formula (I), all embodiments referring thereto and specifically the meaning as defined in the table as outlined for scheme 2,

R^8 is C_{1-4} alkyl-O-, optionally substituted by 1 or more substituents independently selected from each other from the group of fluoro, chloro, bromo, -CN, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-, phenyl and benzyl, wherein phenyl and benzyl optionally may be substituted with one or more substituents independently selected from each other from the group of fluoro, chloro, bromo, -CN, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-;

PG is a protecting group for an amino function such as outlined in: Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).
Preferred protecting groups are tert- butoxycarbonyl-, 9-fluorenylmethoxycarbonyl-, benzyl-, 2,4-dimethoxybenzyl-.

Specifically preferred are those intermediate compounds according to general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI), in which any of the substituents R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, and R^7 have the meaning according to the exemplified specific compounds of the compound families of Table 1 in combination with PG being tert-butoxycarbonyl-, 9-fluorenylmethoxycarbonyl-, benzyl-, 2,4-dimethoxybenzyl-.

Among the more preferred intermediate compounds are those according to general formulas (III), (V) and (VI).

The intermediate compounds according to general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI) can be made according to or in analogy to the processes outlined by schemes 1 to 6 and with respect to protecting groups for the nitrogen function of the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane- template, by the conditions for addition of these protecting groups and removal thereof as outlined by the aforementioned book of Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene.

METHOD OF TREATMENT

The present invention refers to compounds, which are considered effective in the treatment of diseases (active compounds according to general formula (I) and specifically the compound family classes and the members thereof). These active compounds according to the invention are effective and selective inhibitors of glycine transporter-1 (GlyT1). Thus, the medicinal concepts discussed above, specifically in the section "Background of the Invention" at the introduction part of this description, are considered of high interest as field of application for the active compounds of the present invention. The active compounds of the present invention can be used for the development of medicaments. Such medicaments shall preferably be used for the treatment of diseases in which the inhibition of GlyT1 can evolve a therapeutic, prophylactic or disease modifying effect. Preferably the medicaments shall be used to treat illnesses such as psychoses, dysfunction in memory and learning, schizophrenia (positive and negative symptoms and cognitive impairment associated with schizophrenia), dementia like Alzheimer's disease and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders, epilepsy and/or bipolar disorder.

The medicaments are for use in a method, preferably a therapeutic method, or a method for to improve perception, concentration, cognition, learning or memory, like those occurring in particular in conditions, diseases and/or syndromes such as:

mild cognitive impairment, amnestic mild cognitive impairment, age-associated learning and memory impairments, age-associated memory losses, vascular dementia, craniocerebral trauma, stroke, dementia occurring after strokes (post stroke dementia), post-traumatic dementia, general concentration impairments, concentration impairments in children with learning and memory problems, Alzheimer's disease, prodromal Alzheimer's disease, Lewy body dementia, dementia with degeneration of the frontal lobes, including Pick's syndrome, Parkinson's disease, progressive nuclear palsy, dementia with corticobasal degeneration, amyotropic lateral sclerosis (ALS), Huntington's disease, multiple sclerosis, thalamic degeneration, Creutzfeld-Jacob dementia, HIV dementia, epilepsy, temporal lobe epilepsy, Korsakoff's psychosis or cognitive impairment associated with schizophrenia, depression, epilepsy, schizo-affective disorder or bipolar disorder.

Another aspect of the present invention concerns the treatment of a disease which is accessible by GlyT1-inhibition, in particular sleep disorders like insomnia or narcolepsy, bipolar disorder, depression, substance use disorders / abuse disorders, hearing disorders, attention deficit (hyperactive) disorder, inflammatory pain, neuropathic pain or autism spectrum disorders.

Thus the medical aspect of the present invention can be summarized in that it is considered that a compound according to formula (I) as herein defined, in particular the specifically defined species active compounds for use in or as a medicament.
Such a medicament preferably is for a therapeutic or prophylactic, preferably therapeutic method in the treatment of a CNS disease.

In an alternative use, the medicament is for the treatment of a CNS disease, the treatment of which is accessible by the inhibition of GlyT1.

In an alternative use, the medicament is for the treatment of a disease that is accessible by the inhibition of GlyT1.

In an alternative use, the medicament is for the use in a method for the treatment of Alzheimer's disease, schizophrenia (positive and negative symptoms) or cognitive impairment associated with Alzheimer's disease or associated with schizophrenia.

In a further aspect of the invention, the present invention relates to the method of treatment or prevention of a condition or disease selected from the above listed groups of conditions and diseases, wherein the method comprises the administration of a therapeutically effective amount of an active compound according to the invention in a human being in need thereof.

The dose range of an active compound of the present invention applicable per day is usually from 0.1 to 5000 mg, preferably from 0.1 to 1000 mg, preferably from 2 to 500 mg, more preferably from 5 to 250 mg, most preferably from 10 to 100 mg. A dosage unit (e.g.

a tablet) preferably may contain between 2 and 250 mg, particularly preferably between 10 and 100 mg of the active compounds according to the invention.

Another aspect of the invention concerns the active compounds of the inventions for use in a therapeutic method or for use as a medicament. If indicated the therapeutic method or the medicament is preferably for the treatment of a condition or a disease selected from the group of conditions or a diseases as outlined above in this section, which is entitled "**METHOD OF TREATMENT**".

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Suitable preparations for administering the active compounds according to the invention will be apparent to those with ordinary skill in the art and include for example tablets, pills, capsules, suppositories, lozenges, troches, solutions, syrups, elixirs, sachets, injectables, inhalatives and powders etc. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.05 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition as a whole.

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing one or more active compounds according to formula (I) with known excipients, for example inert diluents, carriers, disintegrants, adjuvants, surfactants, binders and/or lubricants . The tablets may also consist of several layers.

Examples

Examples which might illustrate possible pharmaceutical formulations, without being meant to be limiting:

The term "active substance" denotes one or more active compounds according to the invention including the salts thereof. In the case of one of the aforementioned combinations with one or more other active substances the term "active substance" may also include the additional active substances. Standard procedures should be considered for the preparation of any the herein mentioned pharmaceutical formulations

HARD GELATINE CAPSULES		SUPPOSITORY COMPOSITION	
active substance	150.0 mg	active substance	150.0 mg
lactose	87.0 mg	polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
corn starch (dried)	80.0 mg	polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
magnesium stearate	3.0 mg	polyoxyethylene sorbitan monostearate	840.0 mg
	320.0 mg		2000.0 mg

TABLETS		
active substance	100.0 mg	150 mg
lactose	80.0 mg	89.0 mg
corn starch	34.0 mg	40.0 mg
polyvinylpyrrolidone	4.0 mg	10 mg
magnesium stearate	2.0 mg	1.0 mg
	220.0 mg	300.0 mg

COMBINATION THERAPY / COMBINATION WITH OTHER ACTIVE SUBSTANCES

In another aspect the present invention relates to a combination therapy in which an active compound according to the present invention is administered together with another active compound. Accordingly, the invention also refers to pharmaceutical formulations that provide such a combination of active ingredients, wherein one of which is an active compound of the present invention. Such combinations may be fixed dose combinations (the active ingredients that are to be combined are subject of the same pharmaceutical formulation) or free dose combinations (active ingredients are in separate pharmaceutical formulations).

Consequently, a further aspect of the present invention refers to a combination of each of the active compounds of the present invention, preferably at least one active compound according to the present invention, with another active compound for example selected

from the group of antipsychotics such as haloperidol, clozapine, risperidone, quetiapine, aripripazole, asenapine and olanzapine; antidepressants such as selective serotonin re-uptake inhibitors and dual serotonin/noradrenaline re-uptake inhibitors; mood stabilizers such as lithium valproate and lamotrigine; beta-secretase inhibitors; gamma-secretase inhibitors; gamma-secretase modulators; amyloid aggregation inhibitors such as e.g. scyllo-inositol; directly or indirectly acting neuroprotective and/or disease-modifying substances; anti-oxidants, such as e.g. vitamin E, ginko biloba or ginkolide; anti-inflammatory substances, such as e.g. Cox inhibitors, NSAIDs additionally or exclusively having Aß (Abeta) lowering properties; HMG-CoA reductase inhibitors, such as statins; acetylcholine esterase inhibitors, such as donepezil, rivastigmine, tacrine, galantamine; NMDA receptor antagonists such as e.g. memantine; AMPA receptor agonists; AMPA receptor positive modulators, AMPkines, glycine transporter 1 inhibitors; monoamine receptor reuptake inhibitors; substances modulating the concentration or release of neurotransmitters; substances inducing the secretion of growth hormone such as ibutamoren mesylate and capromorelin; CB-1 receptor antagonists or inverse agonists; antibiotics such as minocyclin or rifampicin; PDE1, PDE2, PDE4, PDE5, PDE9 or PDE10 inhibitors, GABAA receptor inverse agonists; GABAA alpha5 receptor inverse agonists; GABAA receptor antagonists; nicotinic receptor agonists or partial agonists or positive modulators; alpha4beta2 nicotinic receptor agonists or partial agonists or positive modulators; alpha7 nicotinic receptor agonists or partial agonists; histamine receptor H3 antagonists; 5-HT4 receptor agonists or partial agonists; 5-HT6 receptor antagonists; alpha2-adrenoreceptor antagonists, calcium antagonists; muscarinic receptor M1 agonists or partial agonists or positive modulators; muscarinic receptor M2 antagonists; muscarinic receptor M4 antagonists; muscarinic receptor M4 positive allosteric modulators; metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators; metabotropic glutamate receptor 2 antagonists; metabotropic glutamate receptor 2/3 agonists; metabotropic glutamate receptor 2 positive allosteric modulators and other substances that modulate receptors or enzymes in a manner such that the efficacy and/or safety of the active compounds according to the invention is increased and/or unwanted side effects are reduced.

The active compounds according to the invention may also be used in combination with immunotherapies such as e.g. active immunisation with Abeta or parts thereof or passive immunisation with humanised anti-Abeta antibodies or antibody fragments for the treatment of the above mentioned diseases and conditions.

The active compounds according to the invention also may be combined with antipsychotics like haloperidol, flupentixol, fluspirilene, chlorprothixene, prothipendyl, levomepromazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, paliperidone, amisulpride, ziprasidone, aripiprazol, sulpiride, zotepine, sertindole, fluphenazine, perphenazine, perazine, promazine, chlorpromazine, levomepromazine, benperidol, bromperidol, pimozid, melperone, pipamperone, iloperidone, asenapine, perospirone, blonanserin, lurasidone.

The active compounds according to the invention also may be combined with antidepressants like amitriptyline imipramine hydrochloride (TOFRANIL), imipramine maleate (SURMONTIL), lofepramine, desipramine (NORPRAMIN), doxepin (SINEQUAN, ZONALON), trimipramine (SURMONTIL).
Or the active compounds according to the invention also may be combined with serotonin (5-HT) reuptake inhibitors such as alaproclate, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL) escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramine (ANAFRANIL), duloxetine (CYMBALTA), femoxetine (MALEXIL), fenfluramine (PONDIMIN), norfenfluramine, fluoxetine (PROZAC), fluvoxamine (LUVOX), indalpine, milnacipran (IXEL), paroxetine (PAXIL, SEROXAT), sertraline (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodone (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxine (EFFEXOR), zimelidine (NORMUD, ZELMID), bicifadine, desvenlafaxine (PRISTIQ), brasofensme and tesofensine.

The combinations according to the present invention may be provided simultaneously in one and the same dosage form, i.e. in form of a combination preparation, for example the two components may be incorporated in one tablet, e. g. in different layers of said tablet. The combination may be also provided separately, in form of a free combination, i.e. the active compounds of the present invention are provided in one dosage form and one or more of the above mentioned combination partners is provided in another dosage form.

These two dosage forms may be equal dosage forms, for example a co-administration of two tablets, one containing a therapeutically effective amount of the active compound of the present invention and one containing a therapeutically effective amount of the above mentioned combination partner. It is also possible to combine different administration forms, if desired. Any type of suitable administration forms may be provided.

The active compound according to the invention, or a physiologically acceptable salt thereof, in combination with another active substance may be used simultaneously or at staggered times, but particularly close together in time. If administered simultaneously, the two active substances are given to the patient together; if administered at staggered times the two active substances are given to the patient successively within a period of less than or equal to 12, particularly less than or equal to 6 hours.

The dosage or administration forms are not limited, in the frame of the present invention any suitable dosage form may be used. Exemplarily the dosage forms may be selected from solid preparations such as patches, tablets, capsules, pills, pellets, dragees, powders, troches, suppositories, liquid preparations such as solutions, suspensions, emulsions, drops, syrups, elixirs, or gaseous preparations such as aerosols, sprays and the like.

The dosage forms are advantageously formulated in dosage units, each dosage unit being adapted to supply a single dose of each active component being present. Depending from the administration route and dosage form the ingredients are selected accordingly.

The dosage for the above-mentioned combination partners may be expediently 1/5 of the normally recommended lowest dose up to 1/1 of the normally recommended dose.

The dosage forms are administered to the patient for example 1, 2, 3, or 4 times daily depending on the nature of the formulation. In case of retarding or extended release formulations or other pharmaceutical formulations, the same may be applied differently (e.g. once weekly or monthly etc.). It is preferred that the active compounds of the invention be administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily.

BIOLOGICAL ASSAY

***In-vitro* effect:**

The *in-vitro* effect of the active compounds of the invention can be shown with the following biological assay.

GlyT1 assay protocol:

Cells expressing either endogenously the GlyT1 transporter like JAR cells (human placental choriocarcinoma cells; e.g. WO 2008/002583) or SK-N-MC cells (human neuroblastoma cells; Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985) or primary neurons or cells which have been transfected with a plasmid encoding the cDNA of a functional GlyT1 transporter and stably or transiently express GlyT1 (e.g. WO 2006/08200) can be used to monitor glycine uptake in cells. Different protocols for determination of the glycine uptake into the cells described above can be applied in order to identify and rank compounds which interfere with glycine uptake in the selected cell.

Compounds outlined in the examples below were characterized using human SK-N-MC cells (ATCC number HTB-10) endogenously expressing the GlyT1 transporter which is responsible for the uptake of glycine into these cells and the uptake of glycine into these cells is monitored using the Cytostar-T assay format (GE Healthcare, RPNQ0162) which is based on the radioactive glycine taken up by the cells and brought into proximity with the scintillant contained within the base of the plate. The radioactive decay is converted to a light signal based on the integration of the scintillation matrix into the assay plate. The uptake is recorded as kinetic and the slope of the measured counts over time is used to calculate IC_{50}.

In detail, SK-N-MC cells are seeded into 96-well Cytostar-T assay plates at a density of 200,000 cells/well and grown for 16-18 hours to confluence in growth medium as recommended by ATCC. Before starting the assay, cells are washed once with HBSS (Hank's buffered salt solution; Sigma, H8264) cont. 5 mM alanine (referred in here as HBSS/Ala) and afterwards the following reagents are added:

1. 80 µl/well HBSS/Ala

2. 20 µl/well of HBSS/Ala containing 6x the concentration of compound in 6% DMSO
3. approx. 5-10 min incubation
4. 20 µl/well 3 µM glycine (^{3}H-glycine (Perkin Elmer, NET004001MC, specific activity: 52 Ci/mmol; diluted 1:1 with unlabelled glycine) in HBSS/Ala.

In the final assay, glycine concentration is 500 nM (250 nM derived from the ^{3}H-glycine Perkin Elmer, 250 nM unlabelled glycine), DMSO concentration is 1%.

The assay plate is immediately after addition of the ^{3}H-glycine placed into a Micro-Beta Counter (Perkin Elmer) and the signal is recorded over 60 min.

To calculate uptake, the slope in the linear range of the kinetics is determined using GraphPadPrism and for the different slopes at the selected concentrations IC_{50} are calculated by curve fitting using the software GraphPadPrism.

Maximal glycine uptake in every experiment is determined by incubation of SK-N-MC cells with substrate but without inhibitor. Unspecific uptake of glycine by the cells is determined by incubating the cells with substrate and a reference GlyT1 inhibitor e.g. 10 µM RG-1678 (Pinard et al., 2010, J. Med. Chem. 53(12):4603-14).

Compounds are diluted from 10 mM stocks and in general, for IC_{50} determination 8 compound concentrations are used.

Example number	IC50 [nM]
1	39
2	18
3	1016
4	9
5	1375
6	16.5

Example number	IC50 [nM]
7	4
8	474
9	18
10	42
11	175
12	18

Example number	IC50 [nM]
13	9
14	67
15	14
16	10
17	157
18	106

Example number	IC50 [nM]
19	5
20	101
21	21
22	5
23	181
24	911
25	22
26	8
27	5
28	1438
29	11
30	5
31	1005
32	26
33	190
34	98
35	101
36	62
37	34
38	89
39	143
40	19
41	6
42	6

Example number	IC50 [nM]
43	251
44	397
45	2
46	29
47	7
48	886
49	19
50	6
51	461
52	15
53	70
54	16
55	22
56	233
57	354
58	17
59	8
60	372
61	8
62	10
63	10
64	4
65	9
66	4

Example number	IC50 [nM]
67	100
68	7
69	3
70	155
71	184
72	17
73	9
74	4
75	110
76	10
77	113
78	7
79	6
80	3
81	6
82	782
83	3
84	16
86	20
87	2362
88	168
89	97
90	2247
91	112

Example number	IC50 [nM]
92	25
93	11
94	2911
95	131
96	27
97	8
98	1895
99	291
100	916
101	15
102	18
103	7
104	292
105	7
106	248
107	5
108	10
109	45
110	1134
111	257
113	216
114	171
116	10
117	6

Example number	IC50 [nM]
118	700
119	11
120	6
121	349
122	21
123	13
124	503
125	31
126	16
127	2659
128	6
129	147
130	3
131	19
132	3
133	403
134	8
135	7
136	120
138	261
139	253
140	3000
141	764
142	3

Example number	IC50 [nM]
143	7
144	164
145	7
146	9
147	18
148	9
149	8
150	232
151	10
152	10
153	1200
154	72
155	36
156	11
157	147
158	85
159	953
160	8
161	9
162	387
163	16
164	28
165	394

Compounds with an IC_{50} value of between >1 and 1000 nM are preferred, more preferred are active compounds with an IC_{50} value of between >1 and 500 nM, more preferred are compounds with an IC_{50} value of between >1 and 150 nM.

***In-vivo* effect:**

It is believed that the positive *in-vitro* efficacy results of the active compounds of the present invention translate in positive *in-vivo* efficacy.

The *in-vivo* effect of the active compounds of this invention can be tested regarding glycine increase in CSF according to Perry et al. 2008 (Neuropharmacology 55:743-754), in the psychostimulant-induced hyperlocomotion test according to Boulay et al. 2008 (Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58) or the social recognition test according to Shimazaki et al. 2010 (Psychopharmacology 209:263-270). For further information concerning biological testing, it is also referred to these three citations.

Besides the inhibition property toward the target GlyT1 transporter, active compounds according to the present invention may provide further advantageous pharmacokinetic properties.

E.g. active compounds according to the invention may show one or more advantages in the area of safety, balanced metabolism, low risk of causing drug - drug interaction and/or balanced clearance.

Active compounds also might show one or more additional or alternative advantages in the area of bioavailability, high fraction absorbed, blood brain transport properties, a favourable (e.g. high mean) residence time (mrt), favourable exposure in the effect compartment and so on.

CHEMICAL MANUFACTURE

Abbreviations:

Ac	Acetyl
ACN	acetonitrile
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
Boc	ter-butyloxycarbony

Burgess reagent: methoxycarbonylsulfamoyl-triethyl ammonium hydroxide inner salt

CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
d	day
dba	dibenzylideneacetone
DCM	dichloromethane
DIPEA	diisopropylethylamine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	dimethylformamide
ESI	electrospray ionization (in MS)
EtOAc	ethylacetate
EtOH	ethanol
Exp.	example
h	hour(s)
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium-hexafluorophosphate
HPLC	high performance liquid chromatography
HPLC-MS	coupled high performance liquid chromatography-mass spectrometry
M	molar (mol/L)
MeOH	methanol
min	minute(s)
MS	mass spectrometry
NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone
RP	reverse Phase
rt	room temperature
R_t	retention time (in HPLC)

TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
UPLC- MS	ultra performance liquid chromatography - mass spectrometry

Methods:

UPLC-MS methods:

Method 1 (acidic analytics)

Instrument: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD single quadrupole; column: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, Temp 35°C; mobile phase: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + CF_3COOH 0,1%, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradient: 0.0 min 0% B → 1.20 min 100% B → 1.45 min 100% B → 1.55 min 0% B → 1.75 min 0% B; flow rate: 0.70 mL/min; detection: UV 254 nm; detection: SQD, single quadrupole; ion source: ES+/ ES-; scan range: 90-900 amu

Method 2 (NH_4COOH)

Instrument: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD single quadrupole; column: BEH C18 1,7µm 2,1 x 50 mm, Temp 35°C; mobile phase: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + NH_4COOH 5 mmol, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradient: 0.0 min 0% B → 1.20 min 100% B → 1.45 min 100% B → 1.55 min 0% B → 1.75 min 0% B; flow rate: 0.70 mL/min; detection: UV 254 nm; detection: SQD, single quadrupole; ion source: ES+/ ES-; scan range: 90-900 amu

Method 3 (QC_TFA_50mm)

Instrument: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD detector, SQD single quadrupole; column: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, Temp 35°C; mobile phase: A = H_2O

90% + 10% CH_3CN + CF_3COOH 0,1%, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradient: 0.0 min 0% B → 2.40 min 100% B → 2.70 min 100% B → 2.80 min 0% B → 3.00 min 0% B; flow rate: 0.70 mL/min; detection: UV 254 nm; detection: ELSD detector; detection: SQD, single quadrupole; ion source: ES+/ ES-; scan range: 90-900 amu

Method 4 (QC_ NH_4COOH _50mm)

Instrument: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD detector, SQD single quadrupole; column: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, Temp 35°C; mobile phase: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + NH_4COOH 5 mmol, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradient: 0.0 min 0% B → 2.40 min 100% B → 2.70 min 100% B → 2.80 min 0% B → 3.00 min 0% B; flow rate: 0.70 mL/min; detection: UV 254 nm; detection: ELSD detector; detection: SQD, single quadrupole; ion source: ES+/ ES-; scan range: 90-900 amu

HPLC-MS methods:

Method 5 (1Eh)

Instrument: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; column: Synergi Hydro-RP80A, 4 um, 4.60 x 100 mm; eluent A: 90% water + 10% ACN + ammonium formate 10 mM; eluent B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradient: A (100) for 1.5 min, then to B (100) in 10 min for 1.5 min; flow rate: 1.2 mL/min; UV Detection: 254nm; Ion source: APCI.

Method 6 (2FF)

Instrument: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; column: Simmetry Shield RP8, 5µm, 4,6 x 150 mm; eluent A: 90% water + 10% ACN + HCOOH 0.1%; eluent B = ACN 90%+10% H_2O + HCOOH 0.1%; gradient: 0.0 min 5% B → 1.5 min 5% B → 11.5 min 95% B → 13.0 min 95% B → 13.3 min 5% B → 15.0 min 5% B; flow rate: 1.0 mL/min; UV Detection: 254 nm; Detection: Finnigan Fleet, Ion Trap; ion source: ES+; scan range: 100-900 amu

Method 7 (2LF)

Instrument: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; column: Synergi Hydro-RP8, 4 um, 4.60 x 100 mm; eluent A: 90% water + 10% ACN + ammonium formate 10 mM; eluent B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradient: 0.0 min 30% B → 1.50 min 50% B → 8.50 min 100% B → 13.50 min 100% B → 14.00 min 30% B → 15.00 min 30% B; flow rate: 0.85 mL/min; UV Detection: 254 nm; Ion source: ES+.

Method 7a

Instrument: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; column: Synergi Hydro RP100A, 2.5 um, 3 x 50 mm; eluent A: 90% water + 10% ACN + ammonium formate 10 mM; eluent B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradient: 0.0 min 0% B → 1.50 min 0% B → 8.00 min 100% B → 10.00 min 100% B → 11.00 min 0% B → 12.00 min 0% B; flow rate: 0.7 mL/min; UV Detection: 254 nm; Ion source: APCI+.

Method 7b

Instrument: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; column: Synergi Hydro RP100A, 2.5 um, 3 x 50 mm; eluent A: 90% water + 10% ACN + ammonium formate 10 mM; eluent B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradient: 0.0 min 0% B → 4.00 min 100% B → 5.30 min 100% B → 5.50 min 0% B → 6.00 min 0% B; flow rate: 1.2 mL/min; UV Detection: 254 nm; Ion source: APCI+.

GC-MS methods:

Method 8 (3A.2)

Instrument: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS single quadrupole; column: Agilent DB-5MS, 25m x 0.2 5 mmol x 0.25 μm; carrier gas: Helium, 1 mL/min costant flow; oven program: 50°C, to 100°C in 10°C/min, to 200°C in 20°C/min, to 320°C in 30°C/min (hold 10 min); detection: DSQ II MS single quadrupole; ion source: EI; scan range: 50- 450 amu

Chiral HPLC methods:

Method 9:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 10 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 210 nm

Method 10:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 10 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 11:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 75:25; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 12:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 13:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 14:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 0.8 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 15:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/EtOH 70:30; flow rate: 0.8 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 16:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 95:5; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 210 nm

Method 17:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 75:25; flow rate: 0.9 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 18:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 19:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 90:10; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 20:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 85:15; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 21:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack OJ-H, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 22:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 23:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 24:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 75:25; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Method 25:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 4.6 mm; method: eluent hexane/IPA 85:15; flow rate: 1 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Microwave heating:

Discover® CEM instruments, equipped with 10 and 35 mL vessels;

General comment concerning the presentation of the structures

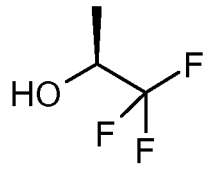
Some active compounds have stereogenic center(s). The structures depicted in the experimental examples will not necessarily show all the possible stereochemical possibilities of said compounds but only one.

For $R^{1,}$ only the relative configuration with respect to R^2 is known: their relative configuration is always syn .

The structural presentations of the compounds of the present inventions will not show a stereochemical bond with regard to the bond of the scaffold to R^1 but a plain one plus an additional comment, that indicates if the described compound is a mixture of diastereisomers, a mixture of enantiomers, a specific diastereomer or a specific enantiomer of which the absolute configuration at said R^1 bond is not determined. The position of R1 is the bridgehead position.

Experimental:

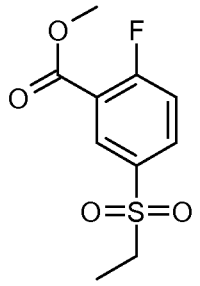
Example 1a



1,1,1-Trifluoroacetone (25 g, 216.419 mmol) in ethyl ether (20 mL) is added dropwise to (-)-beta-chlorodiisopinocampheylborane (81 g, 252.53 mmol) in ethyl ether (125 mL) cooled to -24°C. Stirring is continued at -24°C for 5d. 3-Phenyl propionaldehyde (35.4 mL, 259.7 mmol) is added dropwise and the reaction mixture is warmed to room temperature. After 24h, the reaction mixture is cooled to 0°C and 4N NaOH is added dropwise until pH > 10.

The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred at that temperature for 30 min. KH_2PO_4, is added until pH=7/8. The layers are separated and the aqueous layer is extracted twice with ethyl ether . The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and distilled twice to obtain the title compound (b.p. 30-75°C, 18.3 g, content 65%, 48%).

Example 2a

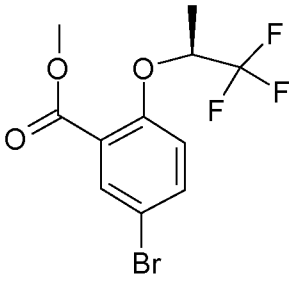


Trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 2.153 mL, 4.3 mmol) is added dropwise to 5-(ethanesulfonyl)-2-fluorobenzoic acid (500 mg, 2.15 mmol) in DCM (5 mL) and MeOH (2.5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 120 min, then the reaction mixture is washed with saturated $NaHCO_3$. The organic layer is separated, dried and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (420 mg, 79%).

GC-MS (Method 8): R_t = 11.36 min

MS (EI pos): m/z = 246 $(M)^+$

Example 2b



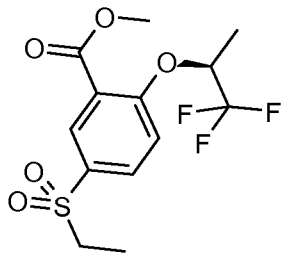
Example 1a (1748 mg, 77% content, 11,80 mmol) is added to sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 472 mg, 11.80 mmol) in THF (5 mL). Stirring is continued at room temperature for 45 min. Methyl 5-bromo-2-fluorobenzoate (1100 mg, 4.72 mmol) in THF (5 mL) is added and stirring is continued at room temperature overnight. Example 1a (65

mg, 75% content, 0.43 mmol) is added to sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 17 mg, 0.43 mmol) in THF (1 mL) and the resulting mixture added to the reaction mixture and stirring is continued at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with DCM, washed with saturated NH_4Cl, dried and concentrated under reduced pressure giving a residue. Trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 2.153 mL, 4.3 mmol) is added dropwise to the residue in DCM (5 mL) and MeOH (2.5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 120 min, then the reaction mixture is evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (200 mg, 50% content, 7%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.38 min

MS (ESI pos): m/z = 327 $(M+H)^+$

Example 3a

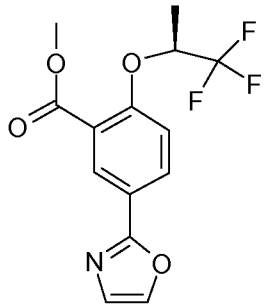


Example 1a (278 mg, 75% content, 1.83 mmol) is added to sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 62 mg, 1.54 mmol) in THF (1 mL). Stirring is continued at room temperature for 45 min. Example 2a (150 mg, 0.61 mmol) in THF (1 mL) is added and stirring is continued at room temperature overnight. Example 1a (65 mg, 75% content, 0.43 mmol) is added to sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 17 mg, 0.43 mmol) in THF (1 mL) and the resulting mixture added to the reaction mixture and stirring is continued at room temperature overnight. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the residue treated with DCM, washed with saturated NH_4Cl, dried with a phase separator cartridge, filtered and concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 80-100% DCM/cyclohexane) to furnish the title compound (130 mg, 63%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.04 min

MS (ESI pos): m/z = 341 $(M+H)^+$

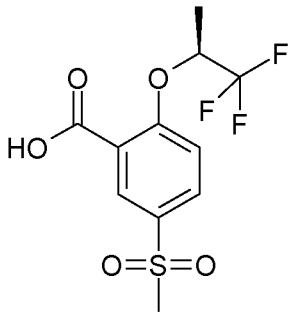
Example 3b

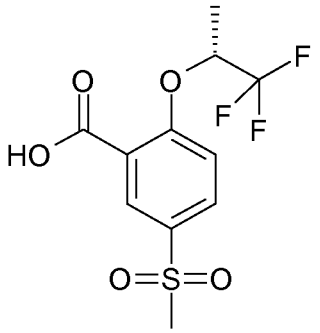
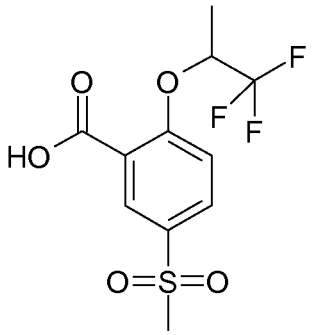


Example 2b (200 mg, 50% content, 0.31 mmol), 2-(tri-n-butylstannyl)-oxazole (806 µl, 3.82 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (106 mg, 0.09 mmol) in toluene (4 mL) are degassed with a flow of nitrogen for 5 minutes and then heated to 130°C in a microwave oven for 1 hour. Volatiles are evaporated under reduced pressure, the resulting residue redissolved in dichloromethane, washed with water, dried using a phase separator cartridge, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by flash chromatography (eluent 20% ethyl acetate/cyclohexane) to furnish the title compound (30 mg, 31%).

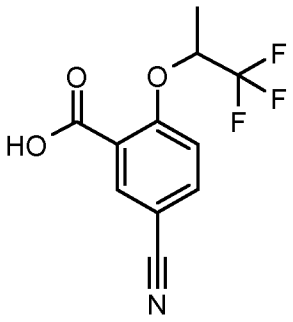
HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.25 min

MS (ESI pos): m/z = 316 $(M+H)^+$

Examples		Structure	Literature Reference
4a	5-Methane-sulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoic acid		WO2008/107334 (using example 1a)

4b	5-Methane-sulfonyl-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoic acid		US2006/160788 (using (R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol)
4c	5-Methane-sulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoic acid		US2005/209241

Example 4d (racemic mixture)



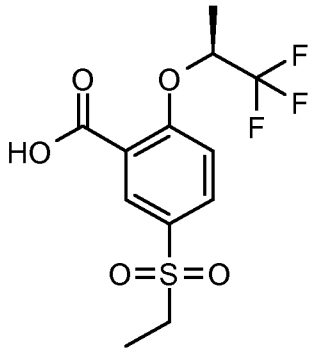
Potassium tert-butoxide (0.666 g, 5.93 mmol) followed by 5-cyano-2-fluorobenzoic acid (700 mg, 4.24 mmol) are added portionwise to 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0.594 mL, 6.36 mmol) in THF (15 mL). Stirring is continued for 3 h at room temperature followed by 1h at reflux. The reaction mixture is diluted with THF (5 mL) and DMF (5 mL), and stirred at room temperature overnight. Potassium tert-butoxide (0.666 g, 5.93 mmol) is added to 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0.594 mL, 6.36 mmol) in THF (5 mL) and the resulting mixture added to the reaction mixture dropwise. Stirring is continued for 6h at 80°C. Volatiles are removed under reduced pressure and the resulting residue partitioned between 10% citric acid and DCM. The organic layer is separated, washed with brine and evaporated under

reduced pressure to give a residue which is triturated with petroleum ether to furnish the title compound (0.95 g, 87%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.41 min

MS (ESI pos): m/z = 260 $(M+H)^+$

Example 4e

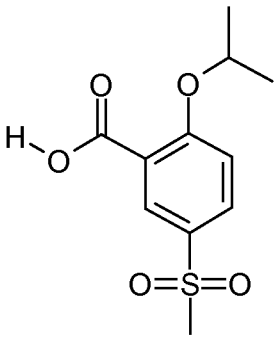


Lithium hydroxide monohydrate (48 mg, 1.15 mmol) is added to example 3a (130 mg, 0.38 mmol) in THF (5 mL) and water (5 mL). Stirring is continued at rt overnight, then the reaction mixture is diluted with EtOAc and water. The aqueous layer is separated and the organic layer extracted with 5% $NaHCO_3$. The combined aqueous layers are acidified to pH=3 with 1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer is separated, dried and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (112 mg, 90%).

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.81 min

MS (ESI pos): m/z = 327 $(M+H)^+$

Example 4f

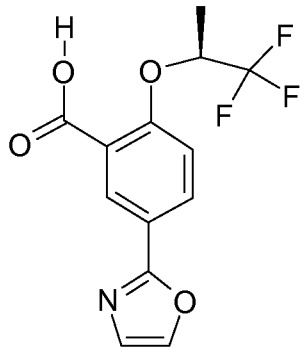


Cesium carbonate (2.240 g, 6.87 mmol) is added to 2-fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid (500 mg, 2.29 mmol) in 2-propanol (15 mL). Stirring is continued for 72h at 80 °C. Volatiles are removed under reduced pressure and the resulting residue partitioned between 4N HCl and DCM. The organic layer is separated, dried using a phase separator cartridge and evaporated under vacuum to furnish the title compound (0.60 g, 80% content, 81%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.52 min

MS (ESI pos): m/z = 259 $(M+H)^+$

Example 4g



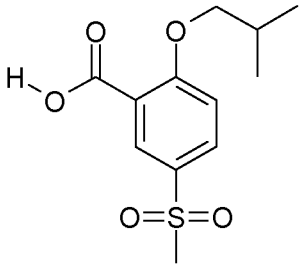
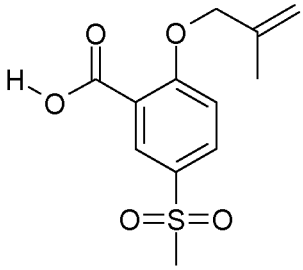
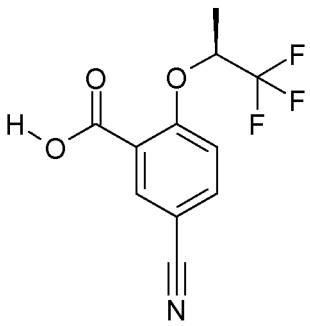
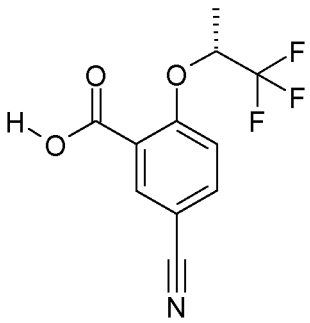
Potassium hydroxide (27 mg, 0.48 mmol) is added to example 3b (30 mg, 0.09 mmol) in EtOH (20 mL). The reaction mixture is acidified with 4N HCl and extracted with DCM. The organic layer is separated and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (20 mg, 70%).

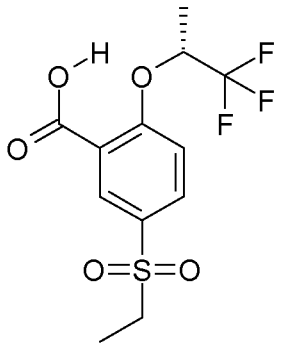
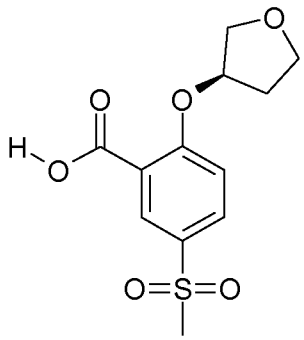
HPLC-MS (Method 2): R_t =0.88 min

MS (ESI neg): m/z = 320 $(M-H)^-$

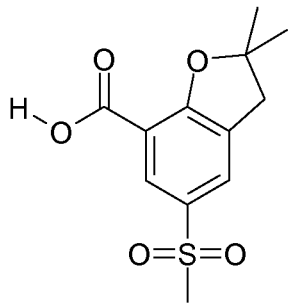
The following examples are synthesized in analogy to the preparation of example 4d:

Example	Structure	Reactant(s)	R_t [min], method	MS (ESI pos): m/z

4h		2-methyl-1-propanol (326 µl, 3.53 mmol); 2-fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid (700 mg, 3.21 mmol)	9.27, method 6	273 $(M+H)^+$
4i		2-methyl-2-propen-1-ol (1283 µl, 15.12 mmol); 2-fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid (3000 mg, 13.75 mmol)	0.97, method 1	271 $(M+H)^+$
4j		1a (2.159 g, 64% content, 12.11 mmol); 5-cyano-2-fluorobenzoic acid (500 mg, 3.03 mmol)	1.03, method 1	260 $(M+H)^+$
4k		(R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1.842 g, 75% content, 12.11 mmol); 5-cyano-2-fluorobenzoic acid (500 mg, 3.03 mmol)	1.04, method 1	260 $(M+H)^+$

4l		(R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol, (216 mg, 75% content, 1.42 mmol); 5-(ethanesulfonyl)-2-fluorobenzoic acid (300 mg, 1.29 mmol)	1.00, method 1	326 $(M+H)^+$
4m		2-Fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid (350 mg, 1.60 mmol); (R)-(-)-3-hydroxytetrahydro-furan (145 □L, 1.76 mmol)	6.91, method 6	287 $(M+H)^+$

Example 4n



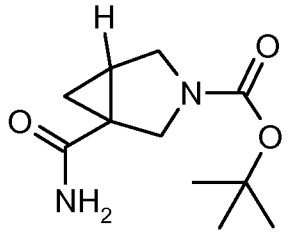
Example 4i (500 mg, 1.85 mmol) is heated in NMP for 3h at 175 °C followed by 3h at 210°C. The reaction mixture is cooled to room temperature and diluted with aq. NH_4Cl and DCM. The organic layer is separated and extracted with 1N NaOH. The aqueous layer is acidified with 1N HCl and extracted with DCM. The resulting organic layer is separated, The organic layer is separated, dried and evaporated under reduced pressure to furnish a residue that is purified by preparative HPLC (stationary phase: Sunfire C18 ODB 5 μm 19

x 100 mm. Mobile phase: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Fractions containing the title compound are combined and freeze dried to furnish the title compound (120 mg, 24%).

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.95 min

MS (ESI pos): m/z = 271 $(M+H)^+$

Example 5a (racemic mixture)

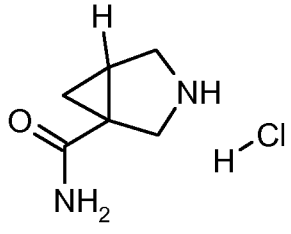


To a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (600 mg, 2.64 mmol) in dry THF (12 mL), CDI (471 mg, 2.90 mmol) is added. Mixture is stirred at room temperature for 1.5 h, then ammonium hydroxide (6 mL of a 30% solution in water) is added and the mixture stirred for additional 15 min. Solvents are evaporated, crude dissolved in EtOAc, washed with 0.1 N hydrochloric acid, sat. $NaHCO_3$ and brine. Organic phases are separated, dried and evaporated under vacuum to obtain the title compound (505 mg, 85%) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 5): R_t = 6.43 min

MS (APCI): m/z = 127 $(M-tBuOCO+H)^+$

Example 6a (racemic mixture)



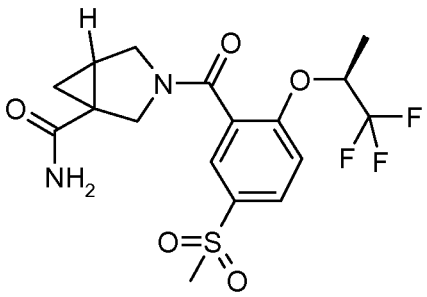
Example 5a (505 mg, 2.23 mmol) is dissolved in 14.4 mL of hydrochloric acid (4M solution in dioxane) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2h at rt. Solvent is removed under

vacuum to obtain the title compound (260 mg, 72%) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 5): R_t = 1.74 min

MS (APCI): m/z = 127 $(M+H)^+$

Example 7a (diastereomeric mixture)

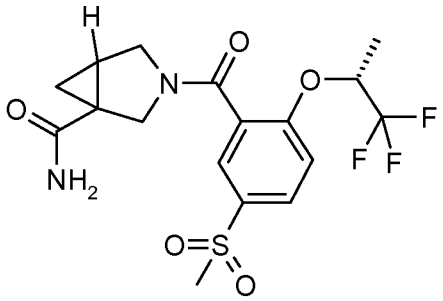


To a solution of example 6a (210 mg, 1.29 mmol) in dry DCM (12 mL), HATU (638 mg, 1.68 mmol) and dry TEA (0.540 mL, 3.874 mmol) are added. Mixture is stirred at room temperature for 10 min, then example 4a (403 mg, 1.29 mmol) is added and the mixture stirred at room temperature for additional 2 h. 0.1 N hydrochloric acid and DCM are added, organic phase is separated, washed with brine, dried using a phase separator cartridge and evaporated under vacuum. The crude is purified by flash cromatography (eluent 0-5% MeOH/DCM) to obtain the title compound as a white solid (370 mg, 68%)

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.72 min

MS (ESI pos): m/z = 421 $(M+H)^+$

Example 7b (diastereomeric mixture)

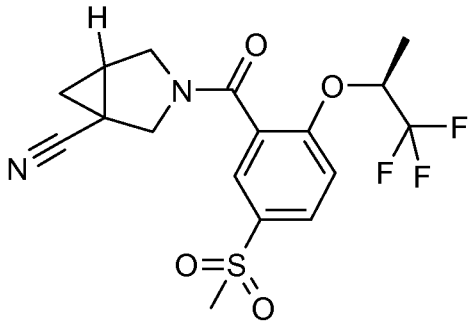


The title compound is prepared as described for example 7a, using example 4b (90 mg, 0.29 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.69 min

MS (ESI pos): m/z = 421 $(M+H)^+$

Example 8a (diastereomeric mixture)

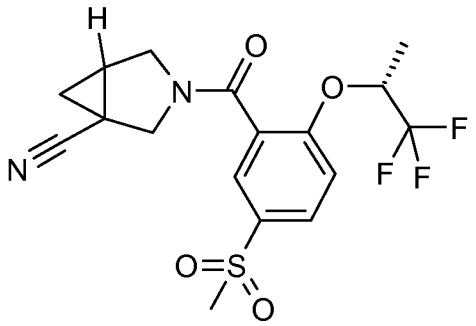


To a solution of example 7a (370 mg, 0.88 mmol) in dry DCM (12 mL), Burgess reagent (294 mg, 1.23 mmol) is added and the mixture stirred at 35°C for 3 h. Burgess reagent (50 mg, 0.21 mmol) is added and the mixture stirred at 35°C for 2 h. A diluted solution of HCl (0.2 M) is added, organics separated, washed with brine, dried using a phase separator cartridge and evaporated under vacuum. The crude is purified by flash cromatography (eluent 50-70% AcOEt/cyclohexane) to obtain the title compound (253 mg, 71%)

HPLC-MS (Method 6): R_t = 9.72 min

MS (ESI pos): m/z = 403 $(M+H)^+$

Example 8b (diastereomeric mixture)

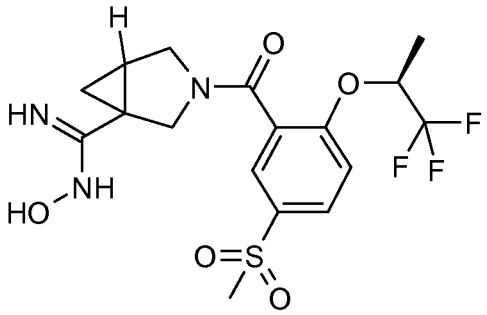


The title compound is prepared as described above for example 8a, starting from example 7b (82 mg, 0.19 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.91 min

MS (ESI pos): m/z = 403 $(M+H)^+$

Example 9a (diastereomeric mixture)

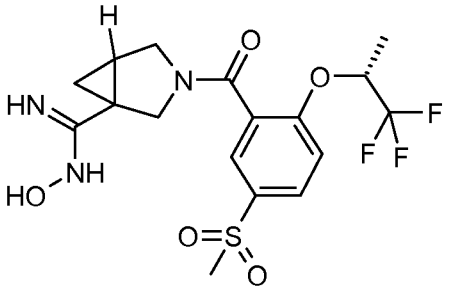


To a solution of example 8a (0.16 g, 0.4 mmol) in EtOH (3 mL), hydroxylamine (49 µl of a 50% solution in water, 0.79 mmol) is added and the mixture stirred under microwave irradiation for 30 min at 100°C. After evaporation of the solvent, the title compound (0.17 g, 98%) is used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.73 min

MS (ESI pos): m/z = 436 $(M+H)^+$

Example 9b (diastereomeric mixture)

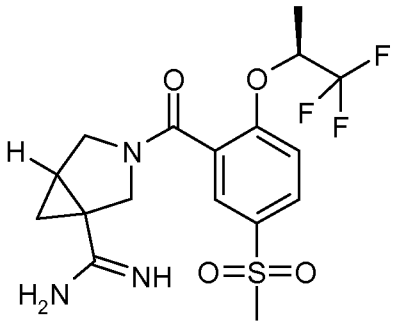


The title compound is prepared as described above for example 9a using example 8b (60 mg, 0.15 mmol).

HPLC-MS (Method 1): R_t =0.73 min

MS (ESI pos): m/z = 436 $(M+H)^+$

Example 10a (diastereomeric mixture)

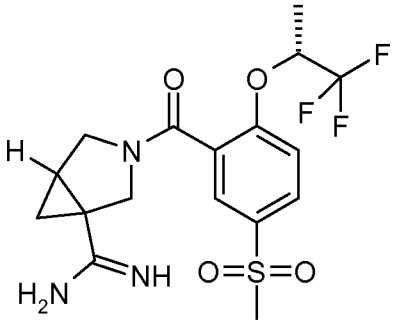


Acetyl chloride (1.082 mL, 14.91 mmol) is added to EtOH (1.5 mL) and chloroform (2.0 mL) cooled to 0°C. After 20 min a solution of example 8a (200 mg, 0.49 mmol) in chloroform (2.0 mL) is added and the mixture warmed to room temperature overnight. Volatiles are evaporated under reduced pressure and ammonia solution (7N in MeOH, 2.13 mL, 14.91 mmol) is added to resulting residue redissolved in EtOH (2.0 mL). The reaction mixture is warmed to room temperature and stirring continued overnight. After evaporation of the solvent, the title compound (208 mg, 100%) is used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.87 min

MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Example 10b (diastereomeric mixture)

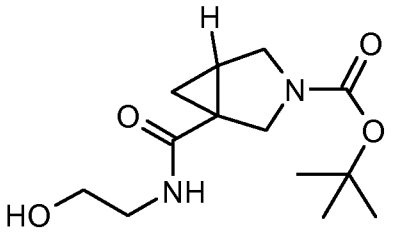


Example 10b is prepared as described for example 10a using example 8b (145 mg, 0.36 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.85 min

MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Example 11a (racemic mixture)

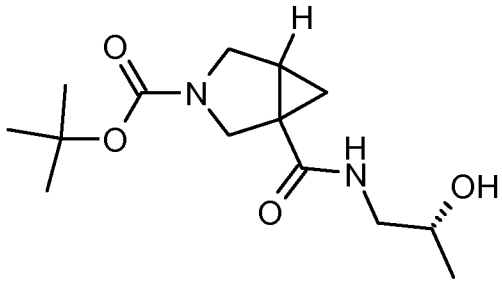


To a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (0.1 g, 0.44 mmol) in dry DMF (3 mL), TBTU (0.17 g, 0.52 mmol) and dry TEA (0.079 mL, 0.57 mmol) are added. Mixture is stirred at room temperature for 1 h, then ethanolamine (0.03 mL, 0.48 mmol) is added and the mixture stirred for additional 30 min. Solvents are evaporated, crude dissolved in EtOAc, washed with a saturated solution of sodium bicarbonate and brine. Organic phases are separated, dried and evaporated under vacuum to obtain the title compound (55 mg) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 1): R_t = 6.34min

MS (ESI pos): m/z = 269 $(M+H-tBu)^+$

Example 11b (diastereomeric mixture)

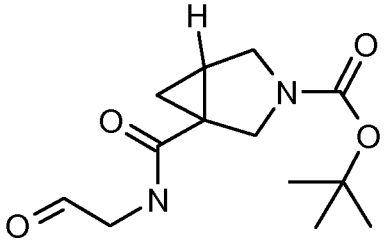


Example 11b is prepared as described for example 11a, using racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (200 mg, 0.88 mmol) and (R)-(-)-1-amino-2-propanol (73 mg, 0.968 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.77 min

MS (ESI pos): m/z = 285 $(M+H)^+$

Example 12a (racemic mixture)

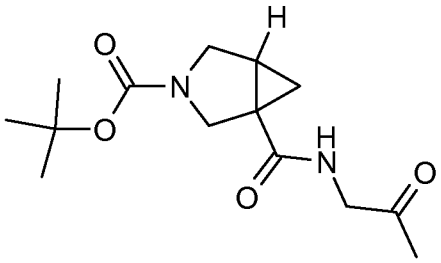


To a solution of example 11a (55 mg) in dry DCM (2 mL) Dess-Martin periodinane (0.95 g) is added and the mixture stirred at room temperature for 1h. A saturated solution of $NaHCO_3$ is added, mixture is diluted with DCM, organic phases are separated, dried and evaporated under vacuum to obtain the title compound (53 mg) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.72 min

MS (ESI pos): m/z = 269 $(M+H)^+$

Example 12b (racemic mixture)

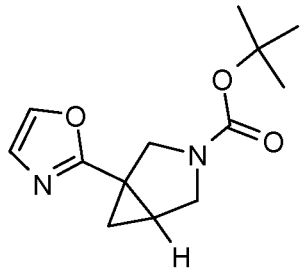


Example 12b is prepared as described for example 12a using example 11b (224 mg, 80% content, 0.630 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.83 min

MS (ESI pos): m/z = 283 $(M+H)^+$

Example 13a (racemic mixture)

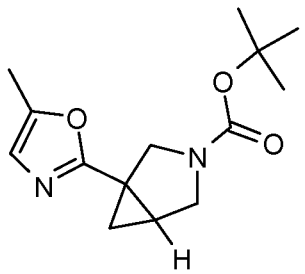


To a solution of example 12a (0.053 g) in dry THF (0.5 mL) Burgess reagent (0.05 g, 0.24 mmol) is added. Mixture is heated under microwave irradation for 1 min at 110°C. Burgess reagent (0.024 g, 0.10 mmol) is added. Mixture is heated under microwave irradation for 1 min at 110°C. Solvent is evaporated, crude dissolved in DCM, organics washed with water and brine, dried and evaporated under vacuum. The crude is purified by flash cromatography (cyclohexane/EtOAc from 50:50 to 0:100) to obtain the title compound (0.015 g, purity 50%).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.05 min

MS (ESI pos): m/z = 195 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 13b (racemic mixture)

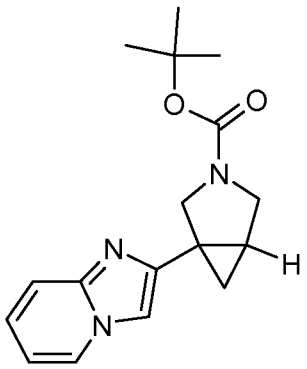


Example 13b is prepared as described for example 13a using example 12b (176 mg).

HPLC-MS (Method 6): R_t =10.91 min

MS (ESI pos): m/z = 265 $(M+H)^+$

Example 14a (racemic mixture)

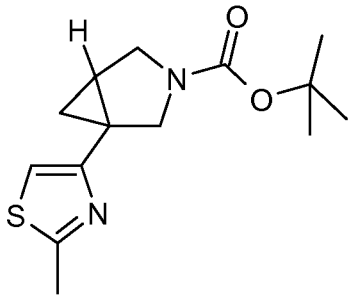


DMF (1 drop) and oxalyl chloride (82 µl, 0.97 mmol) are added to a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (200 mg, 0.88 mmol) in THF (2.5 mL) cooled to 0°C. After stirring for 2h at 0°C, ACN (2.5 mL) and trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 880 µl, 1.76 mmol) are added and the reaction mixture stirred at 0°C for 2h. Hydrochloric acid in dioxane (4M, 440 µl, 1.76 mmol) is added and the reaction mixture warmed to room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4. After evaporation of the solvent, the resulting residue is dissoled in DME (2.5 mL) and 2-aminopyridine (145 mg, 1.54 mmol) is added. The reaction mixture is heated at 90°C for 2h and volatiles are evaporated under reduced pressure. The resulting residue is redissolved in DCM, washed twice with water and brine and dried over Na_2SO_4. After evaporation of the solvent, the title compound (172 mg, 65%) is used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.03 min

MS (ESI pos): m/z = 300 $(M+H)^+$

Example 14b (racemic mixture)

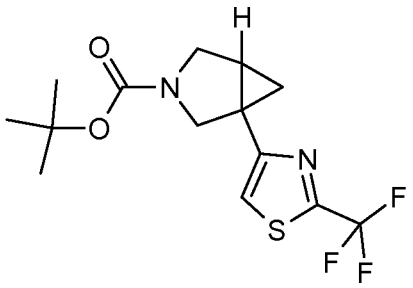


DMF (1 drop) and oxalyl chloride (41 µl, 0.48 mmol) are added to a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (100 mg, 0.44 mmol) in THF (1.25 mL) cooled to 0°C. After stirring for 2h at 0°C, ACN (1.25 mL) and trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 440 µl, 0.88 mmol) are added and the reaction mixture stirred at 0°C for 2h. Hydrochloric acid in dioxane (4M, 220 µl, 0.88 mmol) is added and the reaction mixture warmed to room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4. After evaporation of the solvent, the resulting residue is dissolved in absolute EtOH (2 mL) and thioacetamide (52 mg, 0.69 mmol) is added. Mixture stirred at room temperature overnight. Solvent evaporated, crude purified by flash cromatography (0-50% EtOAc:cyclohexane) to obtain 0.044 g of the title compound.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.50 min

MS (ESI pos): m/z = 281 $(M+H)^+$

Example 14c (racemic mixture)

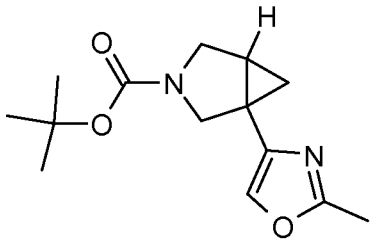


Oxalyl chloride (410 µl, 4.84 mmol) and a drop of DMF are added to racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (1000 mg, 4.40 mmol) in DCM (12 mL) cooled to 0°C. After stirring at that temperature for 2h, ACN (12 mL) followed by trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 4.4 mL, 8.80 mmol) are added dropwise. The reaction mixture is stirred at 0°C for 2h and then at room temperature overnight. The reaction mixture is then cooled to 0°C, hydrobromic acid (48%, 989 µl, 8.80 mmol) is added dropwise and stirring is continued at rt for 10 min. Solid $NaHCO_3$ is added until basic pH and stirring is continued for 5 min. The reaction mixture is diluted with EtOAc, washed with water and saturated $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to obtain a residue, 980 mg. 200 mg of such residue are mixed with 2,2,2-trifluoroethanethioamide (170 mg, 1.31 mmol) in EtOH (1 mL) and heated at 70°C overnight. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash chromatography (eluent 10% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (146 mg, 49%).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.48 min

MS (ESI pos): m/z = 279 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 14d (racemic mixture)



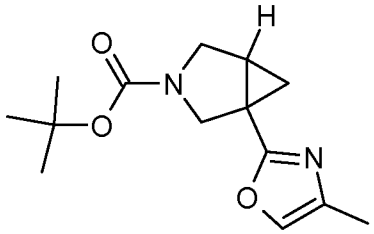
DMF (1 drop) and oxalyl chloride (410 µl, 4.84 mmol) are added to a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (1000 mg, 4.40 mmol) in THF (12.5 mL) cooled to 0°C. After stirring for 2h at 0°C, ACN (12.5 mL) and trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 4.4 mL, 8.80 mmol) are added. After stirring for 2h at 0°C, hydrochloric acid in dioxane (4M, 2.2 mL, 8.80 mmol) is added and the reaction mixture warmed to room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine,

dried over Na_2SO_4. 200 mg out of the 1200 mg obtained after evaporation of the solvent are dissolved in NMP (4 mL) and acetamide (80 mg, 1.35 mmol) is added. The reaction mixture stirred at 100°C for 34 h and then diluted with EtOAc, washed with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-30% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (9 mg, 13%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.02 min

MS (APCI): m/z = 165 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Example 14e (racemic mixture)

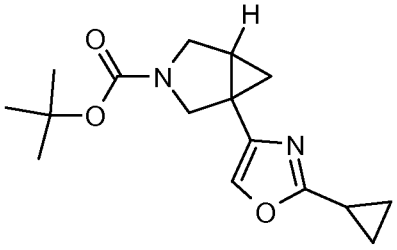


Example 5a (100 mg, 0.442 mmol) and chloroacetone (106 µl, 1.32 mmol) in EtOH (2 mL) are stirred at 70°C for 2.5 d. Volatiles are evaporated under reduced pressure to furnish the title compound that is used as such (70 mg, 44% content, 27%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.22 min

MS (ESI pos): m/z = 209 $(M\text{-}tBu + H)^+$

Example 14f (racemic mixture)



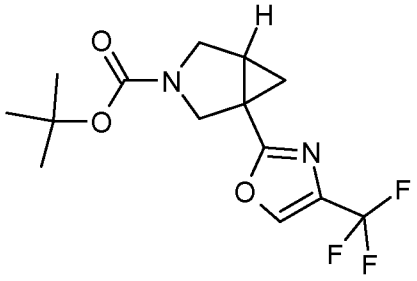
DMF (1 drop) and oxalyl chloride (696 µl, 8.23 mmol) are added to a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (1700 mg, 7.48 mmol)

in DCM (20 mL) cooled to 0°C. After stirring for 2h at 0°C, ACN (20 mL) and trimethylsilyldiazomethane in hexanes (2M, 7.5 mL, 14.96 mmol) are added. After stirring for 2h at 0°C and overnight at room temperature, hydrobromic acid (1.7 mL, 48%, 14.96 mmol) is added and the reaction mixture warmed to room temperature. After stirring for 20 min at room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4. The residue obtained after evaporation of volatiles, 1370 mg, is split in two equal aliquots and each of them dissolved in EtOH (3 mL) and cyclopropanecarboxamide (372 mg, 4.37 mmol) is added. The reaction mixture stirred at 70°C for 32 h and then diluted with EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$, brine, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-25% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (163 mg, 13%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.20 min

MS (ESI pos): m/z = 291 $(M+H)^+$

Example 14g (racemic mixture)

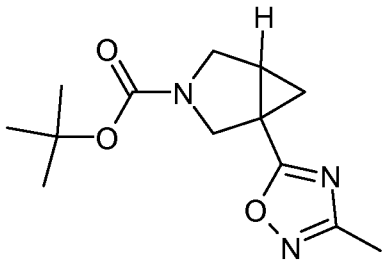


Example 5a (980 mg, 4.33 mmol) and 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (1.38 ml, 13.00 mmol) in anhydrous dioxan (10 mL) are stirred at 100°C for 3 hours and volatiles are evaporated under reduced pressure. The residue is dissolved in anhydrous DCM (5ml), cooled at 0°C, a solution of methansulfonylchloride (0.50 ml, 6.50 mmol) in 1ml of anhydrous DCM is added and the reaction mixture is then stirred overnight at room temperature then purified by Si flash chromatography (eluent 5-10% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (515 mg, content 95%, 35%).

GC-MS (Method 8): R_t = 10.59 min

MS (ESI pos): m/z = 318 $(M)^+$

Example 15a (racemic mixture)

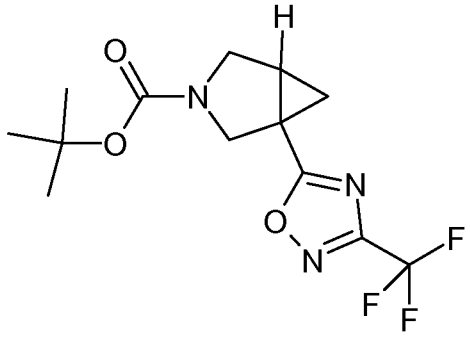


Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (200 mg, 0.88 mmol) and CDI (214 mg, 1.320 mmol) in DMF (5 mL) are stirred at rt for 45 min; N-hydroxyacetamidine (93 mg, 1.258 mmol) is then added to the reaction mixture and stirring is continued over weekend. The reaction mixture is then heated under microwave irradation (100°C) for 20 min. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between EtOAc and water. The organic layer is separated, washed with brine, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-30% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (169 mg, 72%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.51 min

MS (APCI): m/z = 166 $(M\text{-}CO_2tBu\ +H)^+$

Example 15b (racemic mixture)

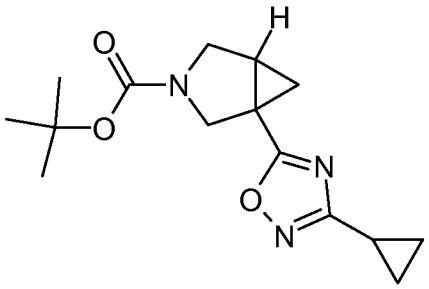


Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (200 mg, 0.88 mmol) and CDI (214 mg, 1.32 mmol) in DMF (5 mL) are stirred at room temperature for 45 min. 2,2,2-Trifluoro-N'-hydroxy-acetamidine (161 mg, 1.26 mmol) is then added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight and then heated to 110°C in a microwave oven for 4 hours and 40 min. Volatiles are removed under reduced pressure and the residue redissolved in EtOAc, washed with water and brine. The organic layer is then concentrated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash chromatography (eluent 0-30% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (202 mg, 72%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 10.28 min

MS (APCI): m/z = 220 $(M\text{-}CO_2tBu+H)^+$

Example 15c (racemic mixture)

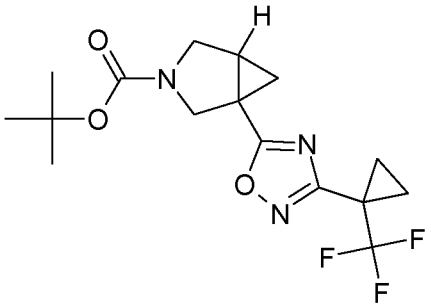


The title compound is prepared in analogy to example 15b starting from N'-Hydroxycyclopropanecarboximidamide (207.3 mg, 1.76 mmol) in place of 2,2,2-Trifluoro-N'-hydroxy-acetamidine and heating, after the intermediate formation, into a microwave oven at 110°C for 2 hours to obtain 150 mg of product (58%)

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.78 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 15d (racemic mixture)



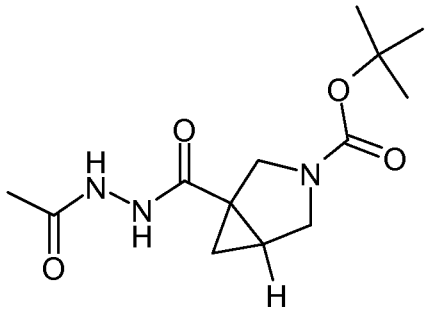
1,1-carbonyldiimidazole (1.26 g, 7.79 mmol) is added to a solution of 1-trifluoromethylcyclopropane-1-carboxylic acid (1.00 g, 6.49 mmol) in 10 ml of anhydrous ACN and stirred at room temperature for 2 hours. 30% aqueous ammonium hydroxide solution (6 ml, 46.22 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight. EtOAc and brine are added, organic layer is separated, washed with 1N aqueous HCl solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain 0.81g of primary amide. 400 mg of this amide are dissolved, under nitrogen atmosphere, in 5 ml of THF, trifluoroacetic anhydride (1.82 ml, 13.06 mmol) is added and the reaction mixture is heated overnight at 60°C; after cooling to room temperature potassium carbonate (3.25 g, 23.51 mmol), hydroxylamine hydrochloride (556 mg, 7.84 mmol) and MeOH (30 ml) are added and the reaction mixture is heated at 65°C and stirred overnight.

The cooled mixture is filtered and concentrated under reduced pressure, the residue is suspended in EtOH and stirred cooling with an ice-water bath. A precipitate is filtered out over a celite pad then the filtrate is concentrated under reduced pressure. The obtained residue is added, after 1h hour stirring, to a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (227 mg, 1.00 mmol) and 1,1-carbonyldiimidazole (176 mg, 1.08 mmol) in DMF (2ml) and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature then heated under microwave irradation (110°C) for 30 minutes. Solvent is concentrated under reduced pressure, residue is partitioned between DCM and 10% aqueous citric acid solution, organic layer is separated, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and brine then concentrated under reduced pressure to obtain the title compound (240 mg, 51%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.39 min

MS (ESI pos): m/z = 377 $(M+NH_4)^+$

Example 16a (racemic mixture)

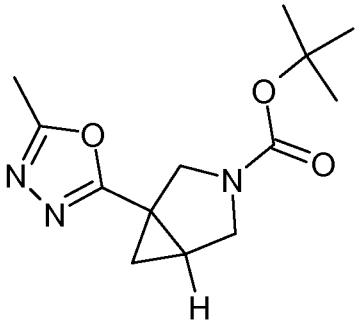


Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (300 mg, 1.32 mmol), TBTU (636 mg, 1.980 mmol) and DIPEA (1.15 mL, 6.60 mmol) in DMF (4 mL) are stirred at rt for 10 min; acetic hydrazide (196 mg, 2.64 mmol) is then added to the reaction mixture and stirring is continued for 4h. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$. The organic layer is separated, washed with 10% citric acid and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-5% MeOH/DCM) to furnish the title compound (72 mg, 19%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 5.97 min

MS (APCI): m/z = 184 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Example 17a (racemic mixture)



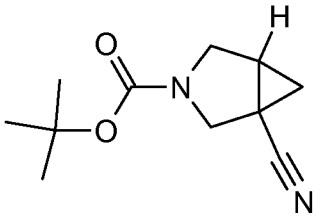
Burgess reagent (335 mg, 1.40 mmol) is added to example 16a (100 mg, 0.35 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.5 mL) and the reaction mixture is then heated under microwave irradation (120°C) for 20 min. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the result-

ing residue partitioned between EtOAc and water. The organic layer is separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 20-50% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (77 mg).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.86 min

MS (APCI): m/z = 266 $(M+H)^+$

Example 18a (racemic mixture)



Burgess reagent (2.890 g, 12.13 mmol) is added to example 5a (1.960 g, 90% content, 7.79 mmol) in DCM (28 mL) and the reaction mixture is stirred at 35°C for 3h. The reaction mixture is diluted with DCM, washed with 0.N HCl and brine, dried using a phase separator cartridge. The organic layer is then concentrated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash chromatography (eluent 0-20% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (1.590 g, 98%).

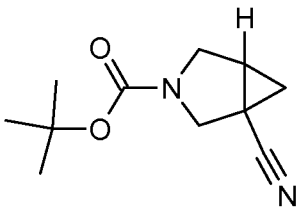
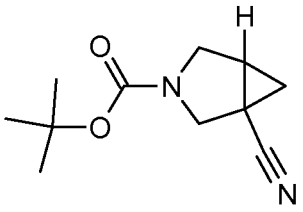
HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.09 min

MS (ESI pos): m/z = 209 $(M+H)^+$

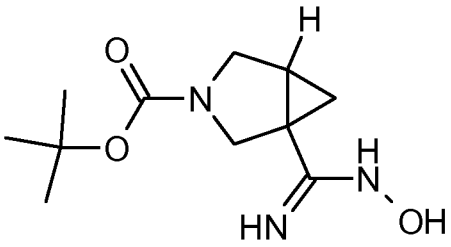
The enantiomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 95:5; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 210 nm

Example	structure	Chiral HPLC R_t [min]
Exp. 18b Enantiomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead		6.353 (Method 16)
Exp. 18c Enantiomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead		7.199 (Method 16)

Example 19a (racemic mixture)

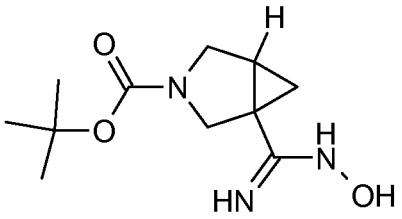


To a solution of example 18a (300 mg, 1.44 mmol) in EtOH (2 mL), hydroxylamine (177 µl, 50% solution in water, 2.88 mmol) is added and the mixture stirred under microwave irradation for 30 min at 100°C. After evaporation of the solvent, the title compound (340 mg, 98%) is used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.90 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Example 19b (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

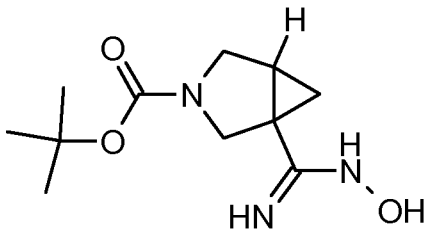


The title compound is prepared as described for example 19a, starting from example 18b (45 mg, 0.21 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.92 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Example 19c (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

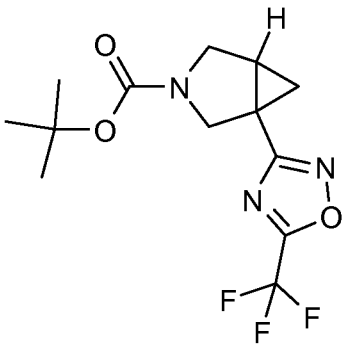


The title compound is prepared as described for example 19a, starting from example 18c (45 mg, 0.21 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.95 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Example 20a (racemic mixture)

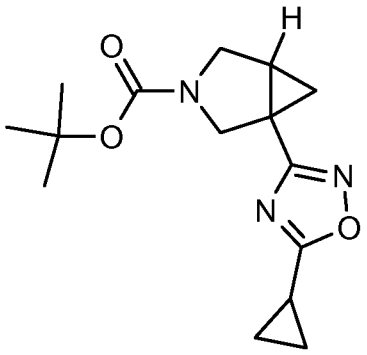


Example 19a (1.160 g, 4.81 mmol), is dissolved in ACN (10 mL) in a microwave vessel and trifluoroacetic anhydride (2.005 mL, 14.42 mmol) and dry TEA (2.680 mL, 19.23 mmol) are added. The reaction mixture is heated under microwave irradation for two cycles at 100°C for 30 min. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (eluent 7-60% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (1.000 g, 65%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.43 min

MS (ESI pos): m/z = 320 $(M+H)^+$

Example 20b (racemic mixture)

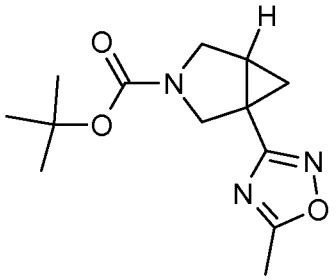


To a solution of example 19a (350 mg, 1.45 mmol) in dry ACN (2.5 mL) dicyclopropyl anhydride (1.240 g, 75% content, 6.03 mmol; prepared as described in *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002) and dry TEA (1.415 mL, 10.15 mmol) are added and the mixture heated under microwaves irradation (100°C) for 20 min and then heated at 150°C for additional 30 min. Solvents are evaporated under reduced pressure and the resulting residue is purified by flash chromatography (eluent 0-20% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (353 mg, 84%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.60 min

MS (APCI): m/z = 192 $(M-CO_2tBu+H)^+$

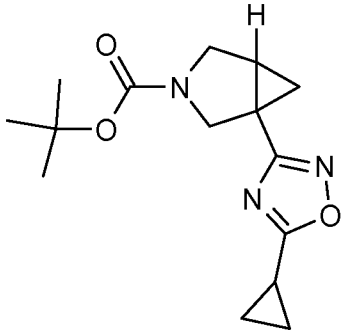
Example 20c (racemic mixture)



The title compound is prepared as described for example 20a, starting from example 19a (340 mg, 1.409 mmol) using acetic anhydride (200 µl, 2.11 mmol) HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.17 min

MS (ESI pos): m/z = 266 $(M+H)^+$

Example 20d (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

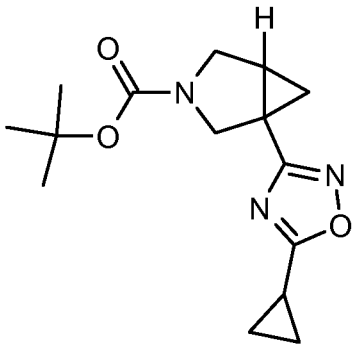


The title compound is prepared as described for example 20b, starting from example 19b (46 mg, 0.19 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.34 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M-tBu+H)^+$

Example 20e (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

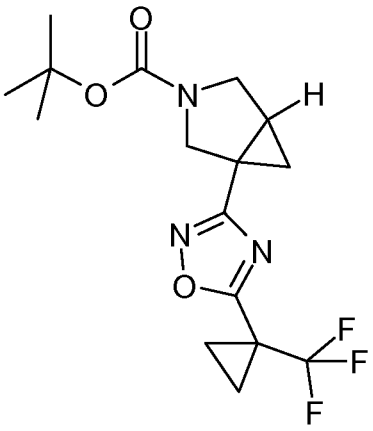


The title compound is prepared as described for example 20b, starting from example 19c (45 mg, 0.18 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.33 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 20f (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

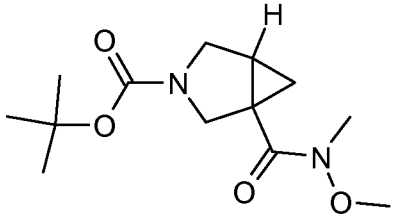


The title compound is prepared as described for example 20b starting from example 19c (60.3 mg, 0.25 mmol), 1-trifluoromethylcyclopropane-1-carboxylic acid anhydride (250 mg, prepared following the procedure described in *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002 starting from 1-trifluoromethylcyclopropane-1-carboxylic acid) and 0-40% EtOAc/cyclohexane as purification eluent to give 70 mg (78%) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.41 min

MS (ESI pos): m/z = 377 $(M+NH_4)^+$

Example 21a (racemic mixture)

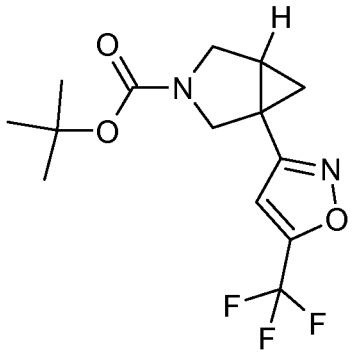


CDI (313 mg, 1.93 mmol) is added to racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (337 mg, 1.48 mmol) dissolved in DCM (5 mL) under stirring at room temperature. TEA (0.289 mL, 2.07 mmol) followed by N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (203 mg, 2.076 mmol) are added to the reaction mixture after 1 hour. After 2 hours the reaction mixture is diluted with DCM, washed with 0.2 M HCl, saturated $NaHCO_3$ and brine and then dried over Na_2SO_4 before being evaporated to furnish the title compound (373 mg, 93%), that is used as such.

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.64 min

MS (APCI): m/z = 171 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Example 22a (racemic mixture)



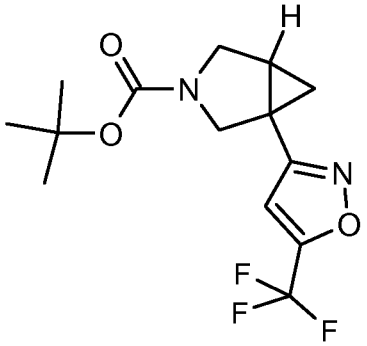
Methylmagnesium bromide (3M in ethyl ether, 920 µL, 2.76 mmol) is added dropwise to example 21a (373 mg, 1.38 mmol) dissolved in THF (5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued at 0°C for 15 min followed by 2h at room temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C and methylmagnesium bromide (3M in ethyl ether, 920 µL, 2.76 mmol) is added dropwise. Stirring is continued at 0°C for 15 min followed by overnight at room temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C, 1N HCl (6 mL) is added dropwise and

stirring is continued for 15 min. EtOAc is added, the organic layer separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish a residue. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF, 1.25 mL, 1.27 mmol) is added dropwise to such residue dissolved in THF (8 mL) and cooled to -78°C. Stirring is continued at -20°C for 1h. The reaction mixture is cooled to -60°C and ethyl trifluoroacetate (273 µL, 2.28 mmol) is added. Stirring is continued at room temperature overnight. Water and EtOAc are added, the organic layer separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish a residue. Hydroxylamine hydrochloride (1.048 g, 15.00 mmol) is added to such residue dissolved in MeOH (40 mL) and the reaction mixture refluxed for 2h. Volatiles are evaporated under reduced pressure, the residue partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$, the organic layer separated, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish a residue. TEA (147 µL, 1.057 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (76 µL, 0.98 mmol) are added to such residue dissolved in DCM (11 mL) and cooled to 0°C. Stirring is continued for 5h at room temperature. Water and DCM are added, the aqueous layer further extracted with DCM, the organic layers combined, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by flash chromatography (eluent 0-10% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (195 mg, 44%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 10.41 min

MS (APCI): m/z = 219 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Example 22a (racemic mixture), alternative procedure

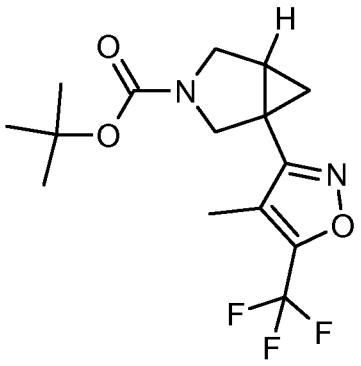


N-Chlorosuccinimide (212 mg, 1.59 mmol) is added to example 23a (*vide infra*) (360 mg, 1.59 mmol) in DMF (8 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued overnight. The reaction mixture is partitioned between water and AcOEt. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to furnish a residue (386 mg). 100 mg of such residue are dissolved in anhydrous chloroform (5 mL) and cooled to 0°C. 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropene (671 mg, 3.84 mmol) followed by TEA (160 µl, 1.15 mmol) are added to the reaction mixture and stirring is continued 3 hours. The reaction mixture is partitioned between water and DCM. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give residue, which is purified by Si-flash chromatography, using Cyclohexan/EtOAc 85:15 as eluent, to obtain 76 mg (62%) of product.

HPLC-MS (Method 7b): R_t = 3.67 min

MS (APCI pos): m/z = 219 $(M\text{-Boc}+H)^+$

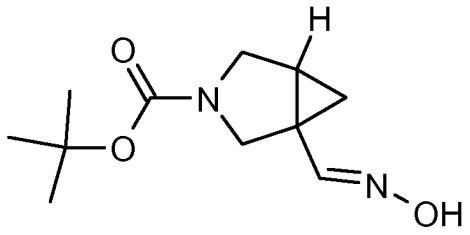
Example 22b (racemic mixture)



Ethylmagnesium bromide (3M in ethyl ether, 3.95 ml, 11.84 mmol) is added dropwise to example 21a (1.6 g, 5.92 mmol) dissolved in anhydrous THF (20 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued at 0°C for 15 min then overnight at room temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C and methylmagnesium bromide (3M in ethyl ether, 1.97 ml, 5.92 mmol) is added dropwise. Stirring is continued at 0°C for 15 min followed by 2h at room temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C, aqueous NH_4Cl is added dropwise and stirring is continued for 5 min. EtOAc is added, the organic layer separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to furnish 1.37 g of

crude ketone. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1,8M, 1.03 mL, 1.86 mmol) is added dropwise to the crude ketone (370 mg, 1.55 mmol) dissolved in anhydrous THF (10 mL) and cooled to -78°C. Stirring is continued at -20°C for 1h. The reaction mixture is cooled to -78°C and 1-(trifluoroacetyl)imidazole (0.70 ml, 6.18 mmol) is added. Stirring is continued 3 h at room temperature. Aqueous NH_4Cl solution and EtOAc are added, the organic layer is separated, dried over a phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure to furnish a residue that is purified by Si flash chromatography (5-40% EtOAc/Hexane as eluent) to obatain 190 mg of intermediate. Hydroxylamine hydrochloride (512 mg, 7.37 mmol) is added to such product dissolved in MeOH (20 mL) and the reaction mixture refluxed for 2h. Volatiles are evaporated under reduced pressure, the residue is partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$, the organic layer is separated, washed with saturated $NaHCO_3$, dried over phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to furnish a 90mg of residue. TEA (50 µL, 0.36 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (26 µL, 0.33 mmol) are added to such residue dissolved in DCM (10 mL) and cooled to 0°C. Stirring is continued at room temperature then further TEA (50 µL, 0.36 mmol) and methanesulfonyl chloride (26 µL, 0.33 mmol) are added and stirring is continued for 2h. Water and DCM are added, the aqueous layer is further extracted with DCM, the organic layers are combined, dried over a phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by flash chromatography (eluent 0-10% EtOAc/hexane) to furnish the title compound (20 mg, 23% on the last step).

Example 23a (racemic mixture)



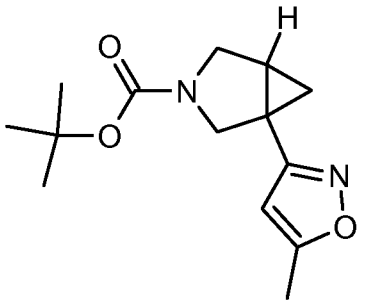
Lithium aluminium hydride (50 mg, 1.30 mmol) is added portionwise to racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (315 mg, 1.30 mmol) in THF (6 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 10 min at 0°C followed by 1h at rt.

The reaction mixture is cooled to 0°C and water (100 µL), 1M NaOH (100 µL) and water (300 µL) are added. Stirring is continued for 15 min at rt. Solids are filtered away on celite and the filtrate dried over Na_2SO_4 before being evaporated to furnish a residue that is dissolved in DCM (7 mL), cooled to 0°C and treated with Dess-Martin periodinane (679 mg, 1.60 mmol) portionwise. Stirring is continued for 3h at rt. Saturated $NaHCO_3$ and sodium thiosulphate (2 g in 5 mL of water) are added and stirring is continued for 30 min. The organic layer is separated, dried using a phase separator cartridge and evaporated under reduced pressure. The resulting residue is dissolved in EtOH (13 mL) and added to hydroxylamine hydrochloride (387 mg, 5.56 mmol) and sodium acetate (730 mg, 8.9 mmol) in water (5 mL). After stirring overnight at room temperature the reaction mixture is partitioned between water and AcOEt. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (265 mg, 90% content, 79%) that is used as such.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.05 min

MS (ESI pos): m/z = 227 $(M+H)^+$

Example 24a (racemic mixture)



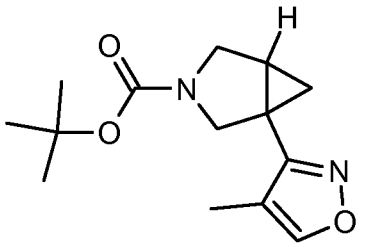
N-Chlorosuccinimide (148 mg, 1.10 mmol) is added to example 23a (265 mg, 90% content, 1.05 mmol) in DMF (5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2h at 40°C. N-Chlorosuccinimide (72 mg, 0.538 mmol) is added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h at 40°C. The reaction mixture is partitioned between water and AcOEt. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to furnish a residue (270 mg). 135 mg of such residue are dissolved in DCM (5

mL) and cooled to 0°C. 2-Chloropropene (1 mL, 11.75 mmol) followed by TEA (217 µl, 1.553 mmol) are added to the reaction mixture and stirring is continued overnight. The reaction mixture is partitioned between water and DCM. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give residue, which is purified by flash chromatography (eluent 0-10% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (69 mg, 50%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.20 min

MS (ESI pos): m/z = 265 $(M+H)^+$

Example 24b (racemic mixture)

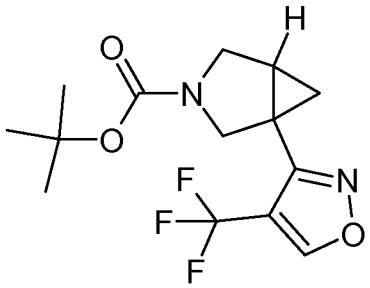


N-Chlorosuccinimide (148 mg, 1.10 mmol) is added to example 23a (265 mg, 90% content, 1.05 mmol) in DMF (5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2h at 40°C. N-Chlorosuccinimide (72 mg, 0.538 mmol) is added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h at 40°C. The reaction mixture is partitioned between water and AcOEt. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to furnish a residue (270 mg). 67 mg of such residue are dissolved in DCM (2.5 mL) and cooled to 0°C. Ethyl propenyl ether (0.654 mL, 5,91 mmol) followed by TEA (72 µl, 0,51 mmol) are added to the reaction mixture and stirring is continued overnight at room temperature. The reaction mixture is partitioned between water and DCM. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give residue, which is purified by flash chromatography (eluent 5-30% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (68 mg).

HPLC-MS (Method 8): R_t = 6.82 min

MS (ESI pos): m/z = 165 $(M-CO_2tBu+H)^+$

Example 24c (racemic mixture)



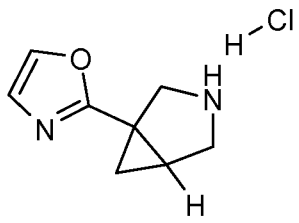
N-Chlorosuccinimide (148 mg, 1.10 mmol) is added to example 23a (265 mg, 90% content, 1.05 mmol) in DMF (5 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2h at 40°C. N-Chlorosuccinimide (72 mg, 0.54 mmol) is added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h at 40°C. The reaction mixture is partitioned between water and AcOEt. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to furnish a residue (270 mg). 67 mg of such residue are dissolved in DCM (2.5 mL) and cooled to 0°C. (E)-1-Methoxy-3,3,3-trifluoropropene (746 mg, 5.91 mmol) followed by TEA (72 µl, 0.51 mmol) are added to the reaction mixture and stirring is continued overnight at room temperature.

The reaction mixture is partitioned between water and DCM. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to give residue, which is purified by flash chromatography (eluent 0-20% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (41 mg).

HPLC-MS (Method 8): R_t = 10.41 min

MS (ESI pos): m/z = 219 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Example 25a (racemic mixture)

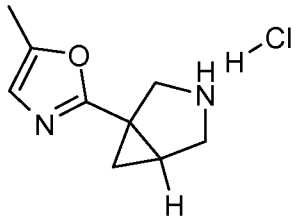
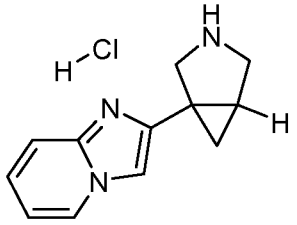
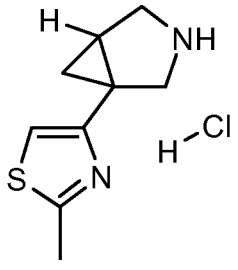


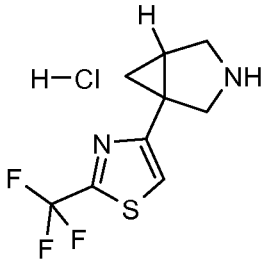
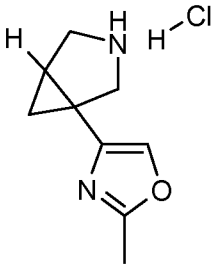
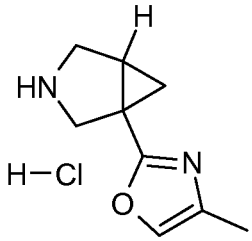
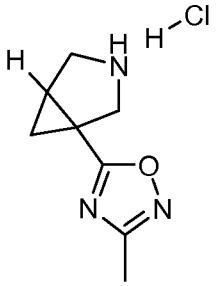
Example 13a (0.015 mg, purity 50%) is dissolved in dry 1,4-dioxane (0.5 mL) and hydrochloric acid (1 mL of a 4N solution in dioxane) is added. Mixture is stirred at room temperature for 1h, solvent evaporated to obtain the title compound (15 mg) used in the next step without any further purification.

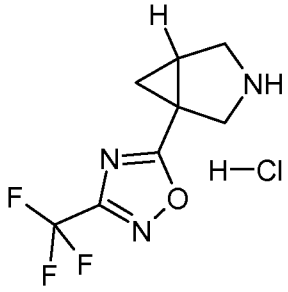
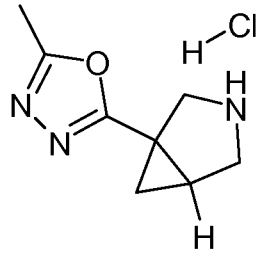
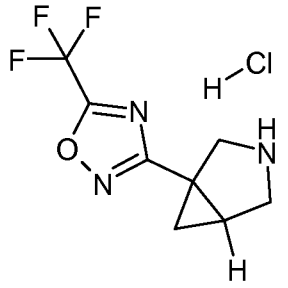
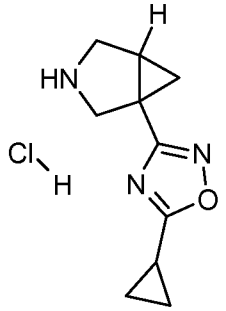
HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.28 min

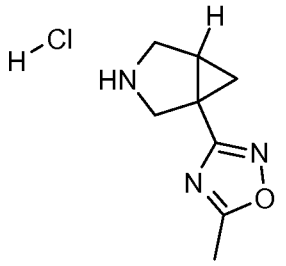
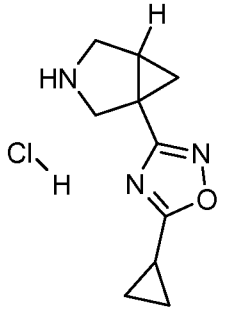
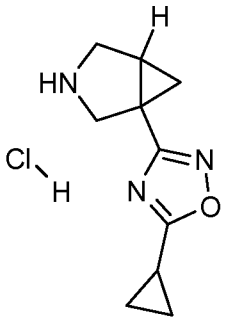
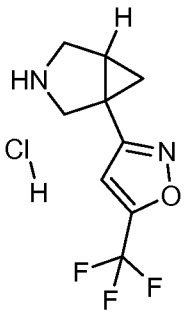
MS (ESI pos): m/z = 150 $(M+H)^+$

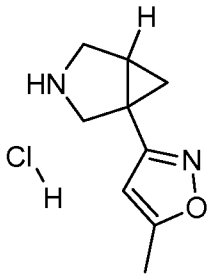
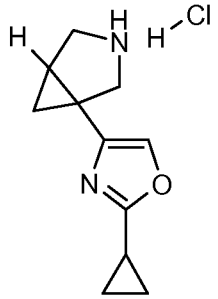
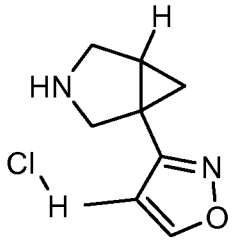
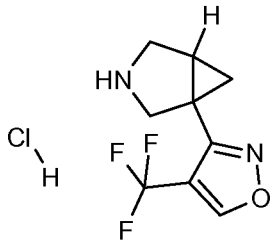
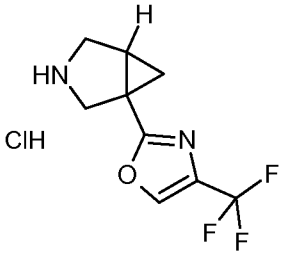
The following examples are synthesized in analogy to the preparation of example 25a:

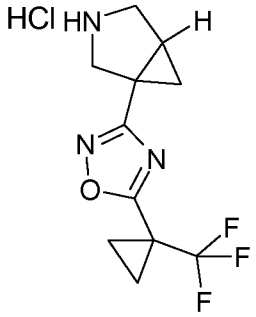
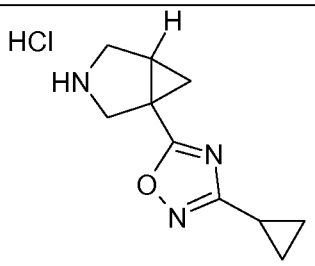
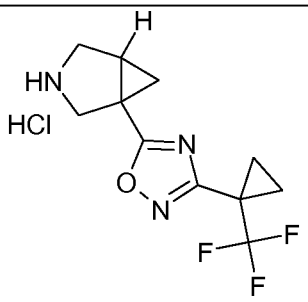
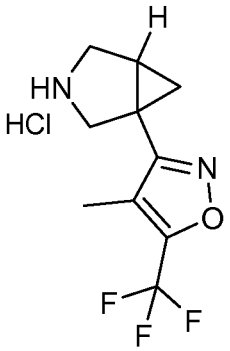
Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25b (racemic mixture)		13b, 115 mg	7.35, method 5	165 $(M+H)^+$
25c (racemic mixture)		14a, 172 mg	7.88, method 5	200 $(M+H)^+$
25d (racemic mixture)		14b, 44 mg	1.42, Method 6	181 $(M+H)^+$

Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25e (racemic mixture)		14c, 155 mg	8.53, method 5	235 $(M+H)^+$
25f (racemic mixture)		14d, 17 mg	0.39, Method 2	165 $(M+H)^+$
25g (racemic mixture)		14e, 76 mg, 48% content	0.81, Method 2	165 $(M+H)^+$
25h (racemic mixture)		15a, 167 mg	0.34, Method 2	166 $(M+H)^+$

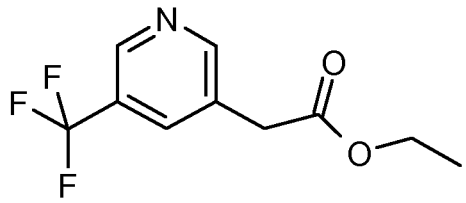
Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25i (racemic mixture)		15b, 200 mg	7.77, Method 5	220 $(M+H)^+$
25j (racemic mixture)		17a, 77 mg	5.15, Method 5	166 $(M+H)^+$
25k (racemic mixture)		20a, 1000 mg	0.96, Method 2	220 $(M+H)^+$
25l (racemic mixture)		20b, 353 mg	6.81, Method 5	192 $(M+H)^+$

Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25m (racemic mixture)		20c, 296 mg (90% content)	0.34, Method 2	165 $(M+H)^+$
25n (single enantiomer, Unknown absolute stereochemistry at bridgehead)		20d, 48 mg	0.86, Method 2	192 $(M+H)^+$
25o (single enantiomer, Unknown absolute stereochemistry at bridgehead)		20e, 48 mg	0.86, Method 2	192 $(M+H)^+$
25p (racemic mixture)		22a, 190 mg	7.96, Method 5	219 $(M+H)^+$

Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25q (racemic mixture)		24a, 69 mg	0.69, Method 2	165 $(M+H)^+$
25r (racemic mixture)		14f, 163 mg	0.57, method 2	191 (M+H)+
25u (racemic mixture)		24b, 68 mg	0.38 and 0.58, method 2	165 (M+H)+
25v (racemic mixture)		24c, 41 mg	0.88, method 2	219 (M+H)+
25w (racemic mixture)		14g, 515mg, content 95	Rt = 4.54; Method 7a	219 (M+H)+

Example	Structure	Reactant, amount	R_t [min], method	MS (ESI pos or APCI) : m/z
25x (single enantiomer, Unknown absolute stereochemistry at bridgehead)		20f, 70 mg	Rt = 0.77; method 2	260 (M+H)+
25y (racemic mixture)		15c, 150 mg	Rt = 4.00; Method 7a	192 (M+H)+
25z (racemic mixture)		15d, 240 mg	Rt = 0.85; method 2	260 (M+H)+
25za (racemic mixture)		22b, 30 mg	Rt = 5.27; method 7a	233 (M+H)+

Example 26a:

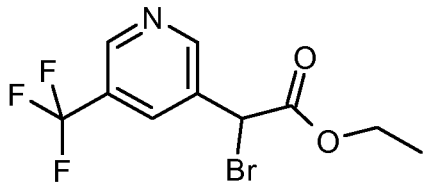


3-Bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (6.0 g, 26.55 mmol), diethyl malonate (4.8 mL, 0.032 mol) and cesium carbonate (11.2 g, 0.035 mol) in DME (30 mL) are degassed with a flow of nitrogen for 5 min. Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (486 mg, 0.531 mmol) and tri-*tert*-butylphosphine (644 µl, 2.65 mmol) are the added and the reaction mixture split in six equal portions. Each portion is heated to 150°C in a microwave oven for 1 hour. The combined portions are mixed with saturated NH_4Cl and extracted three times with ethyl ether .The combined organic layers are dried using a phase separator cartridge, and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-25% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (2.63 g, 43%).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.02 min

MS (ESI pos): m/z = 233 $(M+H)^+$

Example 27a (racemic mixture)

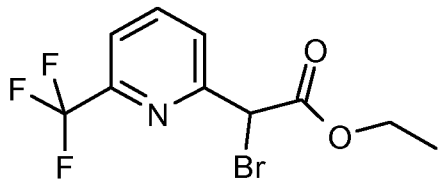


Benzoyl peroxide (24 mg, 0.1 mmol) and N-bromosuccinimide (0.885 g, 4.97 mmol) are added to example 26a (1.160 g, 4.97 mmol) in carbon tetrachloride (30 mL) and the reaction mixture is refluxed overnight. The reaction mixture is cooled to room temperature, undissolved material is filtered away and washed with EtOAc. The filtrate and the EtOAc washings are evaporated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-10% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (1.000 g, 64%).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.18 min

MS (ESI pos): m/z = 312 $(M+H)^+$

Example 27b (racemic mixture)

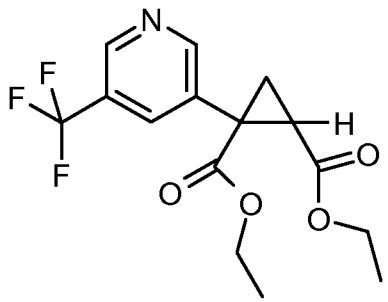


The title compound is prepared as described for example 27a, using 2-pyridineacetic acid, 6-(trifluoromethyl)-, ethyl ester (3.000 g, 88% content, 11.32 mmol, prepared as described in WO2009/121919).

HPLC-MS (Method 2): R_t =1.24 min

MS (ESI pos): m/z = 312 $(M+H)^+$

Example 28a (diastereomeric mixture)

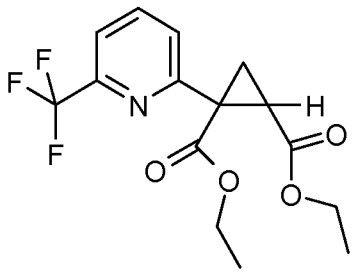


EtOH (416 µl) followed by a solution of example 27a (1.000 g, 3.20 mmol) in ethyl acrylate (662 µl, 6.09 mmol) and EtOH (125 µl) are added to sodium hydride (60% suspension in mineral oil, 128 mg, 3.20 mmol) in diethyl ether (12 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued at room temperature over weekend. EtOH (5 mL), ethyl ether (50 mL) and water are added and the organic layer separated, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-20% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (0.96 g, 90%).

HPLC-MS (Method 7): R_t =7.33-7.52 min

MS (ESI pos): m/z = 332 $(M+H)^+$

Example 28b (diastereomeric mixture)

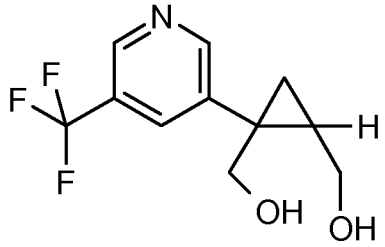


The title compound is prepared as described for example 28a, using example 27b (1.780 g, 5.70 mmol).

GC-MS (Method 8): R_t = 10.76 min

MS (EI pos): m/z = 331 $(M)^+$

Example 29a (syn; racemic mixture)

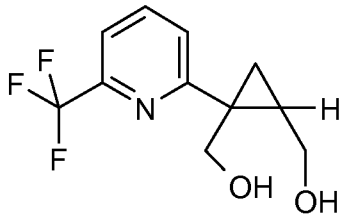


Lithium aluminum hydride (149 mg, 3.92 mmol) is added portionwise to example 28a (1000 mg, 3.02 mmol) in THF cooled to 0°C. Stirring is continued for 10 min at 0°C and then for 1 h at room temperature. Lithium aluminum hydride (22 mg, 0.58 mmol) is added and stirring is continued overnight. Lithium aluminum hydride (23 mg, 0.60 mmol) is added and stirring is continued for 3h. Water (194 µl), 1M NaOH (194 µl) and water (582 µl) are added to the reaction mixture cooled to 0°C and stirring is continued for 40 min at room temperature. Solids are filtered away on celite and washed with EtOAc. The filtrate and the EtOAc washings are evaporated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-10% MeOH/DCM) to furnish the title compound (209 mg, 28%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 7.18 min

MS (ESI pos): m/z = 248 $(M+H)^+$

Example 29b (diastereomeric mixture)

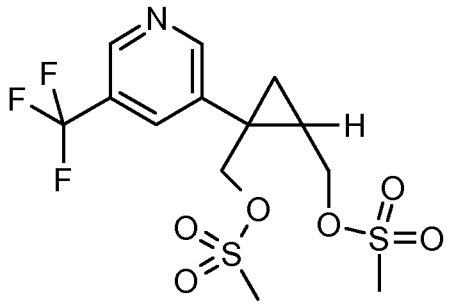


The title compound is prepared as described for example 29a, using example 28b (200 mg, 0.60 mmol).

HPLC-MS (Method 5): R_t =7.18 min

MS (APCI): m/z = 248 $(M+H)^+$

Example 30a (syn; racemic mixture)

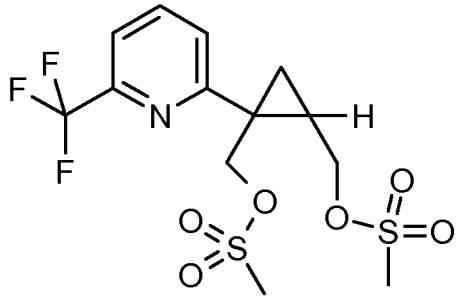


TEA (280 µl, 2.01 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (143 µl, 1.84 mmol) are added to example 29a (207 mg, 0.84 mmol) in DCM (5 mL) at 0°C. After stirring for 30 min at room temperature the reaction mixture is diluted with DCM, washed with sat. $NaHCO_3$ and brine, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to furnish the title compound (319 mg, 94%) that is used as such.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 9.84 min

MS (ESI pos): m/z = 404 $(M+H)^+$

Example 30b (diastereomeric mixture)

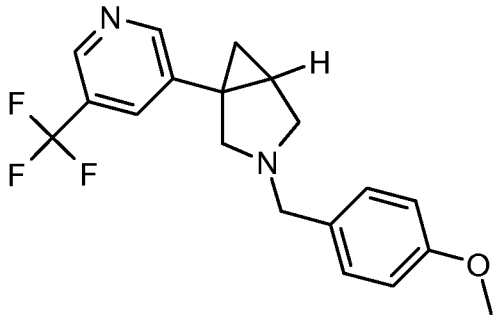


The title compound is prepared as described for example 30a, using example 29b (213 mg, 0.86 mmol).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.07 min

MS (ESI pos): m/z = 404 $(M+H)^+$

Example 31a (racemic mixture)

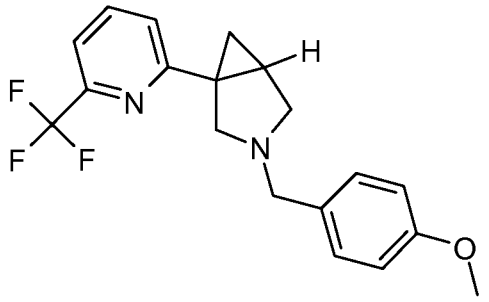


Example 30a (318 mg, 0.788 mmol), 4-methoxybenzylamine (206 µl, 1.58 mmol) and DIPEA (343 µl, 1.97 mmol) in DMF (5 mL) are stirred at 80°C for 2.5h. The reaction mixture is cooled to room temperature, volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between EtOAc and water. The organic layer is separated, washed with $NaHCO_3$ and brine, dried using a phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 0-30% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (182 mg, 66%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 6.41 min

MS (ESI pos): m/z = 349 $(M+H)^+$

Example 31b (racemic mixture)

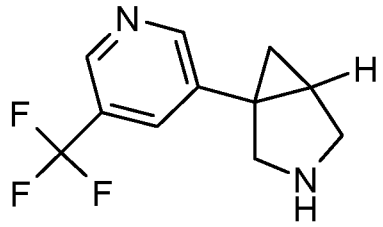


The title compound is prepared as described for example 31a, using example 30b (345 mg, 0.85 mmol).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 10.09 min

MS (APCI): m/z = 349 $(M+H)^+$

Example 32a (racemic mixture)

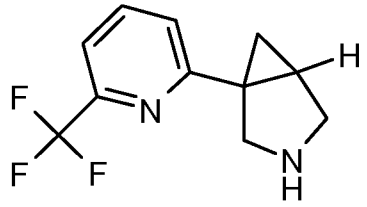


1-Chloroethyl chloroformate (68 µl, 0.62 mmol) is added to example 31a (180 mg, 0.52 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.3 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2.5 h at room temperature. 1-Chloroethyl chloroformate (25 µl, 0.23 mmol) is added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h. MeOH (6.6 mL) is added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h at 60°C. The reaction mixture is cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by flash chromatography (eluent 5% MeOH in DCM + 0.5% of NH_3) to furnish the title compound (113 mg, 96%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.22 min

MS (APCI): m/z = 229 $(M+H)^+$

Example 32b (racemic mixture)

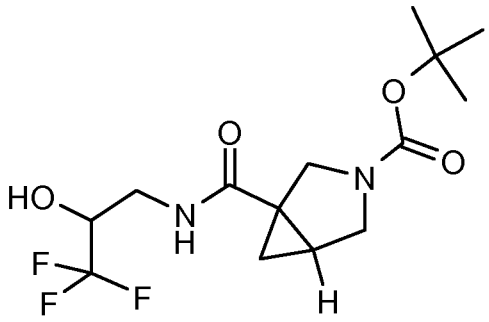


The title compound is prepared as described for Example 32a, using example 31b (165 mg, 0.47 mmol).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.81 min

MS (APCI): m/z = 229 $(M+H)^+$

Example 33a (racemic mixture)

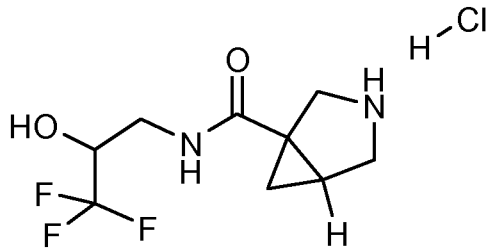


To a solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (200 mg, 0.88 mmol) in DMF (5 mL), TBTU (339 mg, 1.056 mmol) and TEA (160 µL, 1.14 mmol) are added. Mixture is stirred at room temperature for 10 min, then racemic 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (125 mg, 0.97 mmol) is added and the mixture stirred at room temperature overnight. AcOEt and saturated $NaHCO_3$ are added, the organic phases separated and washed with 10% citric acid and brine. The organic layer is then dried using a phase separator cartridge and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (330 mg, 90% content, 100%), that is used as such.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.94 min

MS (ESI pos): m/z = 339 $(M+H)^+$

Example 34a (racemic mixture)

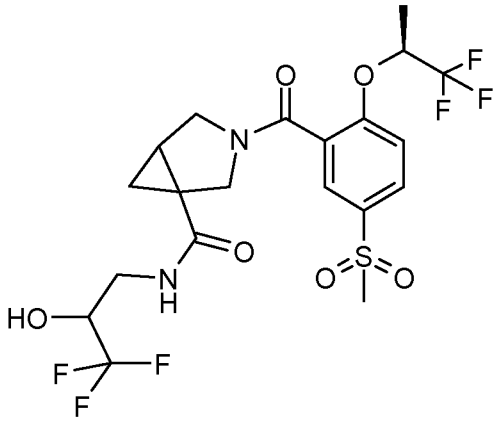


Example 33a (310 mg, 94% content, 0.86 mmol) is dissolved in dry 1,4-dioxane (5 mL) and hydrochloric acid (5 mL of a 4N solution in dioxane) is added. Mixture is stirred at room temperature for 2.5 h, solvent evaporated to obtain the title compound (310 mg, 64% content, 84%) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.35 min

MS (ESI pos): m/z = 239 $(M+H)^+$

Example 35a (racemic mixture)

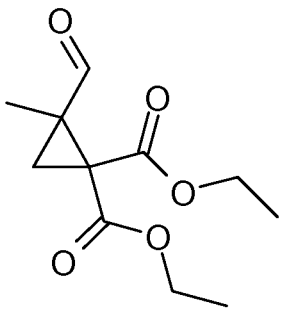


To a solution of example 34a (310 mg, 64% content, 0.72 mmol) in DMF (5 mL), example 4a (226 mg, 0.72 mmol), TBTU (255 mg, 0.79 mmol) and DIPEA (618 µL, 3.61 mmol) are added. Stirring is continued at room temperature overnight. AcOEt and saturated $NaHCO_3$ are added, the organic phases separated and washed with brine, dried and evaporated under reduced pressure. The resulting residue is purified by flash chromatography (eluent 0-5% MeOH/DCM) to furnish the title compound (270 mg, 70%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.08 min

MS (APCI): m/z = 533 $(M+H)^+$

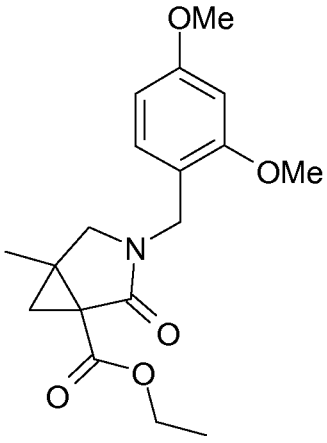
Example 36a



To a solution of methacrolein (2.61 mL, 30 mmol) in dry EtOH (40 mL), dry TEA (3.47 mL, 25 mmol) and diethlybromomalonate (4.63 mL, 25 mmol) are added at room temperature. The resulting clear solution is stirred at room temperature for 20h. A white precipate is formed. Solvent is reduced under vacuum. The white solid suspended in pentane/diethylehter 90:10 and the suspension filtered under vacuum. The solution is evaporated to give 5.5 g of colorless oil. Crude is purified by flash cromatography (eluent from pentane/diethylehter 90:10 to 75:25) to furnish the title compound (3.49 g, purity 60%, 36.7% yield) as colorless oil.

GC-MS (Method 8): R_t = 8.99 min

Example 37a (racemic mixture, syn)

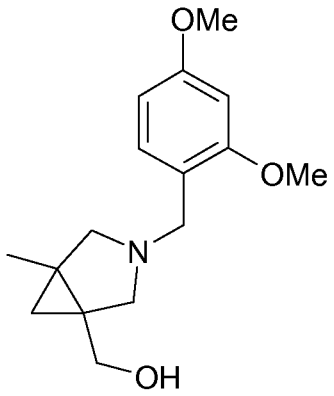


To a solution of Example 36a (2.8 g, 60% purity, 7.36 mmol) in dry THF (30 mL) , 2,4-dimethoxybenzylamine (1.24 mL, 8.1 mmol) is added followed by AcOH (0.49 mL, 8.1 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 20 min, then cooled at 0^0C and sodium cianoborohydride (0.54 g, 8.1 mmol) is added. After 30 min, the ice bath is removed and reaction mixture left under stirring overnight. A saturated solution of $NaHCO_3$ is added, mixture extracted with Et_2O, phases separated and organics washed with brine and dried over sodium sulphate. Evaporation of the solvent give a yellow oil purified by flash cromotagraphy (eluent from 7% to 63% Acetone/Cyclohexane) to furnish the title compound as colorless oil (0.89 g, 36%)

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.15 min

MS (ESI pos): m/z = 334 $(M+H)^+$

Example 38a (racemic mixture, syn)

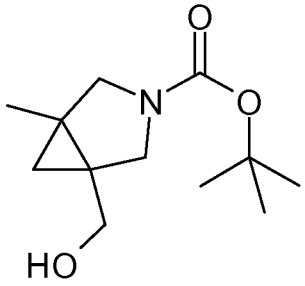


To a solution of Example 37a (0.87 g, 2.61 mmol) in dry THF (20 mL) under reflux, borane dimethlysulfide complex (2M solution in THF, 5.22 mL, 10.44 mmol) is added dropwise. After 1h, mixture is cooled at 0^0C and 5mL of a solution of MeOH/HCl 36% (9:1) are added dropwise and mixture then refluxed overnight. Solvents are evaporated, the residue is loaded on SCX cartridge and ammonia fractions are evaporated to furnish the title compound as colorless oil (0.63 g, 87%)

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.91 min

MS (ESI pos): m/z = 278 $(M+H)^+$

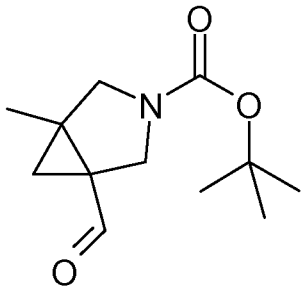
Example 39a (racemic mixture, syn)



To a solution of Example 38a (0.42 g, 1.51 mmol) in absolute EtOH (20 mL), di-tert-buthyldicarbonate (0.33 g, 1.51 mmol) and palladium hydroxide (0.06 g, 0.03 mmol) are added and the mixture hydrogenated at 20 psi for 20h. Catalyst is removed by filtration, solvent evaporated and the crude is purified by flash cromatography (eluent gradient from 0% to 100% Cyclohexane in AcOEt) to furnish the title compound as colorless oil (0.19 g, 55%)

GC-MS (Method 8): R_t = 10.19 min

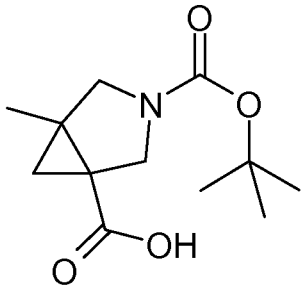
Example 40a (racemic mixture, syn)



To a solution of Example 39a (0.095 g, 0.42 mmol) in dry DCM (5 mL) at 0^0C, Dess-Martin periodinane (0.25 g, 0.59 mmol) is added and the mixture then stirred for 3h at room temperature. A saturated solution of $NaHCO_3$ is added followed by 2.5 mL of a 5% solution of $Na_2S_2O_3$ and the mixture stirred at room temperature for 30 min. Phases are separated, organics dried over sodium sulphate and evaporated to furnish the title compound, used in the next steo without further purification. (0.08 g, 85%)

GC-MS (Method 8): R_t = 9.85 min

Example 41a (racemic mixture, syn)

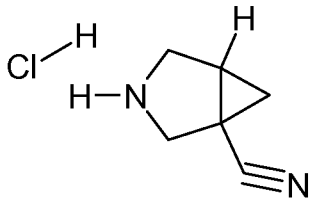


To a solution of Example 40a (0.08g, 0.36 mmol) in t-BuOH (2mL) and 2-methyl-2-butene (0.65mL of a 2N solution in THF) at room temperature sodiumhydrogenphosphate (0.133g, 0.96mmol) in water (1.5mL) is added followed by sodiumchlorite (0.112g, 0.99mmol) and the mixture then stirred at room temperature for 5hrs, then a solution of citric acid (5% in water) is added. Mixture is extracted with DCM, phased separated, dried over sodium sulphate and evaporated to furnish the title compound (0.065 g, 76%)

GC-MS (Method 8): R_t = 10.66 min

MS (EI pos): m/z = 241 $(M)^+$

Example 42a (racemic mixture)

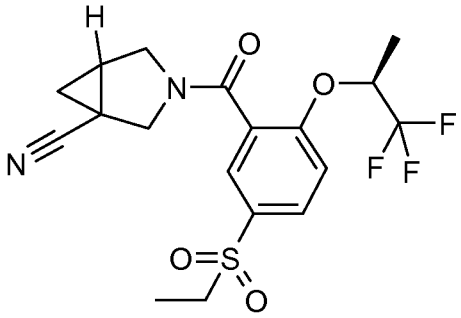


Example 18a (550 mg, 2.64 mmol) is dissolved in dry 1,4-dioxane (2 mL) and hydrochloric acid (1 mL of a 4N solution in dioxane) is added. Mixture is stirred at room temperature for 3h, solvent evaporated to obtain the title compound (380 mg, 100%) used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.24 min

MS (ESI pos): m/z = 109 $(M+H)^+$

Example 43a (diastereomeric mixture)

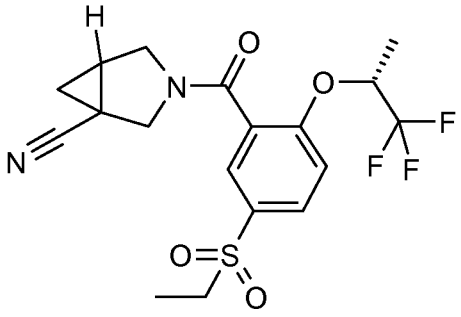


To a solution of example 4e (210 mg, 0.64 mmol) in dry DMF (5 mL), HATU (318 mg, 0.84 mmol) and dry TEA (269 µl, 1.93 mmol) are added. Mixture is stirred at room temperature for 20 min, then example 42a (93 mg, 0.64 mmol) is added and the mixture stirred at room temperature for additional 2 h. The reaction mixture is treated with basic alumina and volatiles are evaporated under reduced pressure. The residue is dissolved in EtOAc, washed with 10% citric acid and then with brine, dried using a phase separator cartridge and evaporated under vacuum. The crude is purified by flash cromatography (eluent 50-70% EtOAc/Cyclohexane) to obtain the title compound as a white solid (235 mg, 88%)

HPLC-MS (method 2): R_t = 0.93 min

MS (ESI pos): m/z = 417 $(M+H)^+$

Example 43b (diastereomeric mixture)

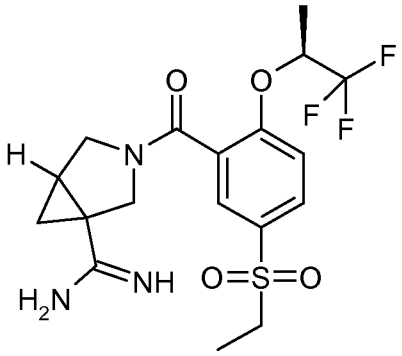


The title compound is prepared as described above for example 43a, starting from example 42a (53 mg, 0.36 mmol) and example 4l (118 mg, 0.36 mmol)

HPLC-MS (method 2): R_t = 1.07 min

MS (ESI pos): m/z = 417 $(M+H)^+$

Example 45a (diastereomeric mixture)

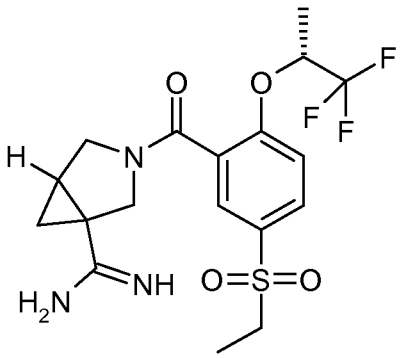


Example 45a is prepared as described for example 10a using example 43a (235 mg, 0.56 mmol).

HPLC-MS (method 2): R_t =0.68 min

MS (ESI pos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Example 45b (diastereomeric mixture)

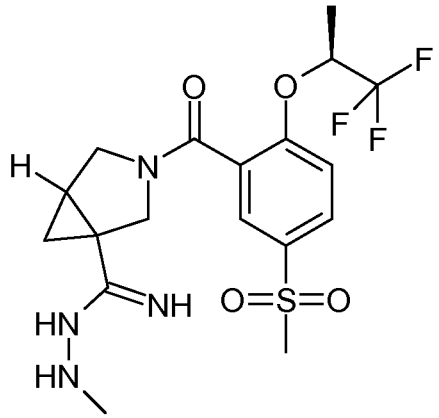


Example 45b is prepared as described for example 10a using example 43b (121 mg, 0.26 mmol).

HPLC-MS (method 2): R_t =0.87 min

MS (ESI pos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Example 46a (diastereomeric mixture)

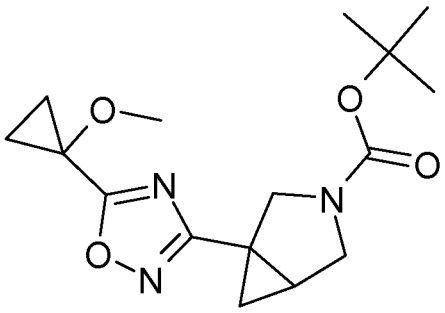


Methylhydrazine (29 µl, 0.55 mmol) is added to example 10a (208 mg, 0,50 mmol) in MeOH (2 mL) cooled to 0°C. Stirring is continued for 2.5 days at room temperature followed by 1h at 40°C. After evaporation of volatiles, the title compound (244 mg, 85% content, 93%) is used in the next step without any further purification.

HPLC-MS (Method 2): R_t =0.87 min

MS (ESI pos): m/z = 449 $(M+H)^+$

Example 47a (racemic mixture)



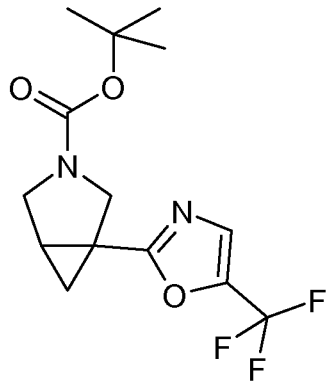
A solution of 1-methoxycyclopropane-1-carboxylic acid (750 mg, 6.46 mmol) and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (670.2 mg, 3.25 mmol) is stirred under nitrogen atmosphere for 20 hours then Et_2O is added to the mixture, the solid is filtered out and solvent is removed under reduced pressure. The obtained anhydride is added to a solution of example 19a (490 mg, 2.03 mmol) and TEA (1.4 ml, 10.06 mmol) in ACN (4 ml) and heated under microwaves irradation (100°C) for 30 min and then at 150°C for additional 30 min. Solvents are

evaporated under reduced pressure, the residue is partitioned between EtOAc and water, the organic layer is separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by Si-flash chromatography (eluent n-Hexane/EtOAc 8:2) to obtain the title compound (450 mg, content 90%, 69%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.26 min

MS (ESI pos): m/z = 322 $(M+H)^+$

Example 47b (racemic mixture)

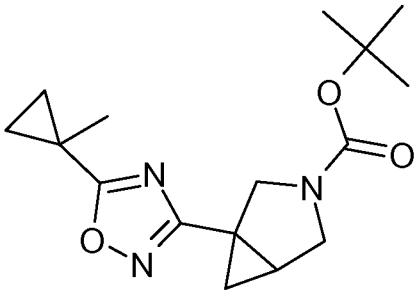


Dess-Martin periodinane (2.63 g, 6.20 mmol) is added to a solution of example 33a (1.50 g, 4.43 mmol) in ACN and stirred for 6 hours at room temperature. The reaction mixture is poured into 10% $NaHCO_3$ + 5% Na_2SO_3 aqueous solution and extracted with EtOAc, organic layer is separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. An aliquote of crude ketone (900 mg, 2.68 mmol) is dissolved into anhydrous THF, Burgess reagent (2.50 g, 10.49 mmol) is added and the reaction mixture is then heated under microwave irradation (120°C) for 30 min. EtOAc is added to the reaction mixture and the organic layer is washed with water, dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by Si flash chromatography (eluent EtOAc/cyclohexane 2:8) to furnish the title compound (140 mg, 16%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.93 min

MS (ESI pos): m/z = 319 $(M+H)^+$

Example 47c (racemic mixture)

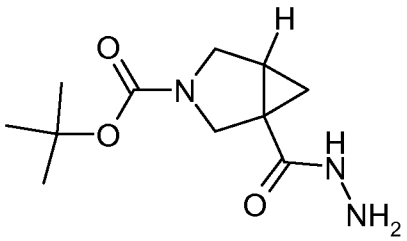


The title compound is prepared in analogy to example 47a starting from 1-methylcyclopropane-1-Carboxylic acid (550 mg, 5.49 mmol) in place of 1-methoxycyclopropane-1-carboxylic acid to obtain 340 mg (84% on the last step) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.40 min

MS (ESI pos): m/z = 306 $(M+H)^+$

Example 48a (racemic mixture)

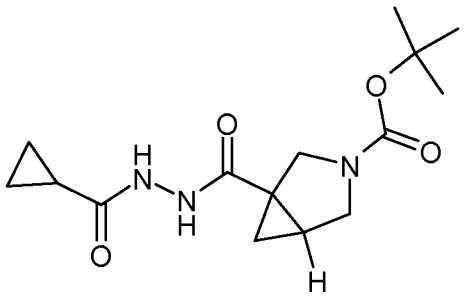


Trimethylsilyldiazomethane (3.63 ml, 7.26 mmol) is added dropwise into a stirred solution of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (1.50 g, 6.60 mmol) dissolved in anhydrous Toluene/anhydrous MeOH mixture at 0°C under nitrogen atmosphere then the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. A small amount of glacial acetic acid is added, solvent is removed under reduced pressure and the residue is partitioned between water and EtOAc. Organic layer is separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The obtained ester is dissolved in anhydrous MeOH and hydrazine hydrate (6.00 ml, 123.45 mmol) is added; the reaction mixture is refluxed for 16 hours, solvent is removed and the residue is partitioned between water and DCM. Organic layer is separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain the title compound (1.40 g, 87%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.74 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Example 49a (racemic mixture)

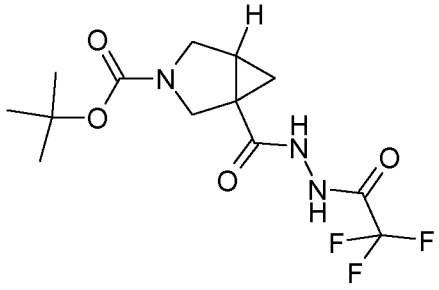


Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester (300 mg, 1.32 mmol), HATU (552 mg, 1.45 mmol) and DIPEA (0.25 mL, 1.45 mmol) in DMF (15 mL) are stirred at rt for 15 min; cyclopropyl hydrazide hydrochloride (198 mg, 1.45 mmol) followed by DIPEA (0.25ml, 1.45 mmol) is then added to the reaction mixture and stirring is continued for 1h. 100ml of water are added, the reaction mixture is extracted with Et_2O (2x100 ml), EtOAc/Et_2O (1:1 mixture, 2x100 ml), EtOAc (1x50 ml) then the collected organic phases are washed with 0.5N HCl, 10% aqueous $NaHCO_3$, dried over a phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure to furnish the title compound (290 mg, 70%) used for the following step without further purification

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.79 min

MS (ESI pos): m/z = 254 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 49b (racemic mixture)



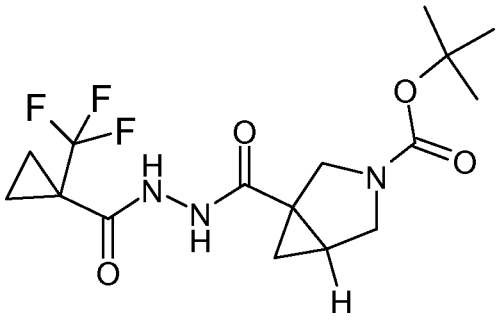
Trifluoroacetic anhydride (0.20 ml, 1.41 mmol) is added dropwise into a solution of example 48a (340 mg, 1.41 mmol) and DIPEA (0.27 ml, 1.55 mmol) in ACN at 0°C then the

reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is eliminated under reduced pressure and the residue is partitioned between water and EtOAc, organic layer is separated, washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to obtain the title compound (450 mg, 95%)

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.79 min

MS (ESI pos): m/z = 355 $(M+NH_4)^+$

Example 49c (racemic mixture)

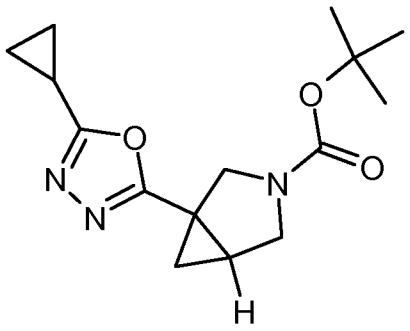


HATU (997 mg, 2.62 mmol) and DIPEA (450 µl, 2.62 mmol) are added into a solution of 1-Trifluomethylcyclopropane-1-carboxylic acid (404 mg, 2.62 mmol) in 20 ml of anhydrous DMF and the reaction mixture is stirred for 30 minutes; Tert-butyl carbazate (315 mg, 2.38 mmol) is added and the resulting mixture is stirred 3 hours. Water and Et_2O are added and phases are separated; organic layer is washed with 0.5M HCl, 10% aqueous $NaHCO_3$, dried over phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in 5ml of 1,4-dioxane, 4M HCl dioxane solution (9.7 ml, 38.8 mmol) is slowly added and the reaction mixture is stirred overnight. Solvent is removed under reduced pressure to obtain 403 mg of 1-Trifluoromethyl-cyclopropanecarboxylic acid hydrazide hydrochloride. Title compound is then prepared in analogy to example 49a using 410 mg (1.80 mmol) of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester, DIPEA (0.68 ml, 3.97 mmol), HATU (754 mg, 1.98 mmol), 1-Trifluoromethyl-cyclopropanecarboxylic acid hydrazide hydrochloride (403 mg, 1.97 mmol) to obtain 637 mg (94%) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.94 min

MS (ESI pos): m/z = 395 $(M+NH_4)^+$

Example 50a (racemic mixture)

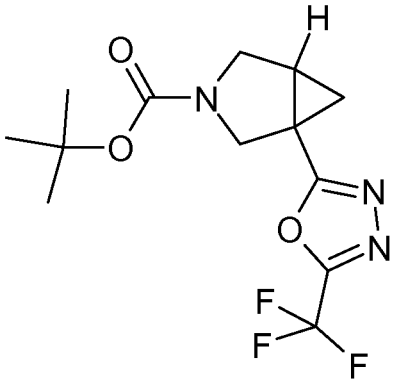


Burgess reagent (894 mg, 3.75 mmol) is added to example 49a (290 mg, 0.94 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and the reaction mixture is then heated under microwave irradation (120°C) for 25 min. EtOAc is added to the reaction mixture and the organic layer is washed with water, brine, dried over phase separator cartridge and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by Si flash chromatography (eluent 25-100% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (162 mg, 59%).

HPLC-MS (Method 1): R_t = 1.08 min

MS (ESI pos): m/z = 292 $(M+H)^+$

Example 50b (racemic mixture)

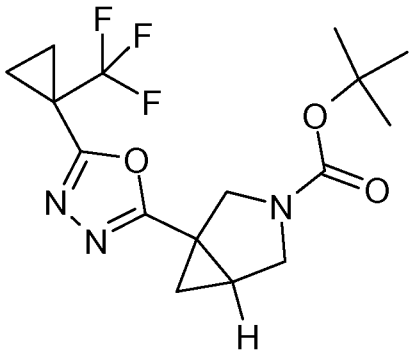


The title compound is prepared in analogy to example 50a, starting from example 49b (100 mg, 0.30 mmol) in place of example 49a to obtain 50mg of product (53%)

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.25 min

MS (ESI pos): m/z = 337 $(M+NH_4)^+$

Example 50c (racemic mixture)

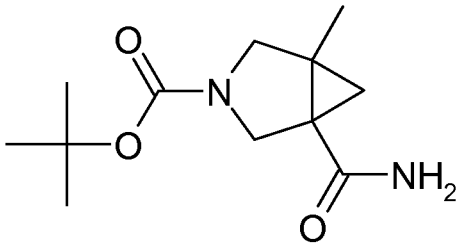


Title compound is prepared in analogy to example 50a starting from example 49c (637 mg,1.69 mmol) in place of example 49a to obtain 546 mg (94%) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.23 min

MS (ESI pos): m/z = 360 $(M+H)^+$

Example 51a (racemic mixture, syn)

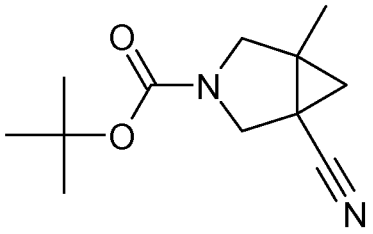


Title compound is prepared in analogy to example 5a starting from example 41a (185.0 mg, 0.77 mmol) in place of racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,3-dicarboxylic acid-3-tert-butyl ester to obtain 130 mg (71%) of product.

HPLC-MS (Method 8): R_t = 11.34 min

MS (ESI pos): m/z = 184 $(M-tBu)^+$

Example 52a (racemic mixture, syn

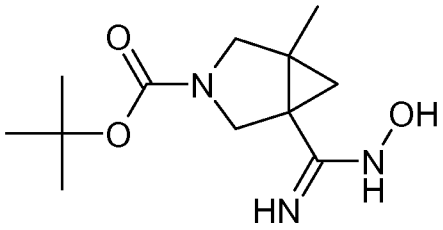


Title compound is prepared in analogy to example 8a starting from example 51a (128 mg, 0.53 mmol) in place of example 7a, using 10% citric acid aqueous solution in place of aqueous HCl to obtain 138 mg (content 80%, 93%) of product used without further purification.

HPLC-MS (Method 8): R_t = 9.71 min

MS (ESI pos): m/z = 166 $(M\text{-}tBu)^+$

Example 53a (racemic mixture, syn)

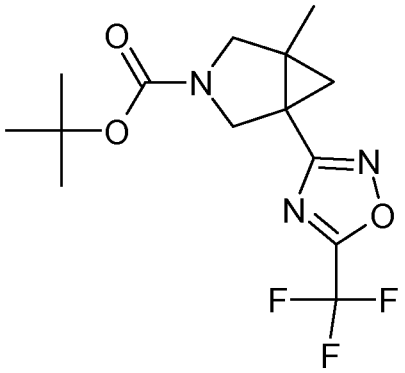


Title compound is prepared in analogy to example 19a starting from example 52a (138mg, content 80%, 0.50 mmol) in place of example 18a to obtain 127 mg (100%) of product.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 2.00 min

MS (ESI pos): m/z = 200 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Example 54a (racemic mixture, syn)

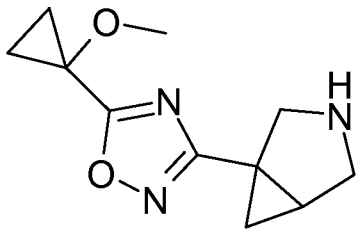


Title compound is prepared in analogy to example 20a starting from example 53a (125mg, 0.49 mmol) in place of example 19a and using 0-40% EtOAc/Cyclohexan as purification eluent to obtain 100 mg (61%) of product.

HPLC-MS (Method 8): R_t = 9.76 min

MS (ESI pos): m/z = 277 $(M\text{-}tBu)^+$

Example 55a (racemic mixture)

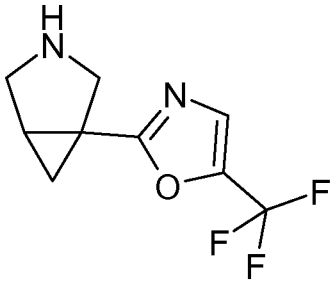


Title compound is prepared in analogy to example 25a, starting from example 47a (450 mg, content 90%, 1.26 mmol) in place of 13a. After basic work-up the free amine is obtained (230 mg, 82%).

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.59 min

MS (ESI pos): m/z = 222 $(M+H)^+$

Example 55b (racemic mixture)

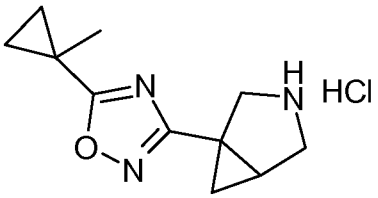


The title compound is prepared in analogy to example 55a starting from example 47b (310 mg, 0.97 mmol) in place of example 47a to obtain 130 mg (61%) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.70 min

MS (ESI pos): m/z = 219 $(M+H)^+$

Example 55c (racemic mixture)

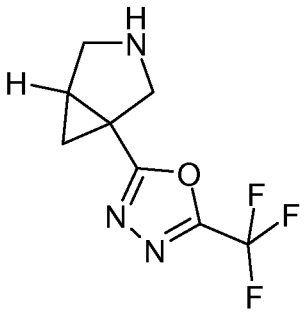


Title compound is prepared in analogy to example 25a, starting from example 47c (340 mg, content 90%, 1.0 mmol) in place of example 13a to obtain (190 mg, 80%).

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.73 min

MS (ESI pos): m/z = 206 $(M+H)^+$

Example 55d (racemic mixture)

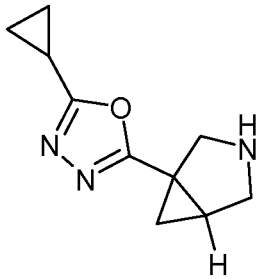


The title compound is prepared in analogy to example 55a starting from example 50b (330 mg, 1.03 mmol) in place of example 47a to obtain 200 mg (88%) of product.

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.61 min

MS (ESI pos): m/z = 220 $(M+H)^+$

Example 55e (racemic mixture)

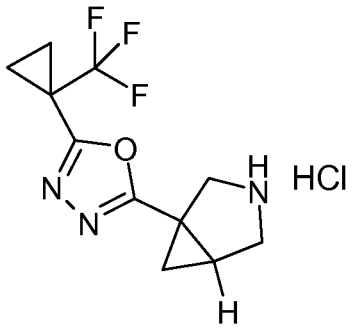


Example 50a (162 mg, 0.56 mmol) is dissolved in dichloromethane (5 mL) and trifluoroacetic acid (0.5 mL) is added. Mixture is stirred overnight at room temperature, solvent is evaporated and the crude is first purified over SCX cartridge then by RP chromatography (eluent 5-40% ACN/Water) to furnish the title compound (100 mg, 94%).

HPLC-MS (Method 2): R_t = 0.49 min, broad

MS (ESI pos): m/z = 192 $(M+H)^+$

Example 55f (racemic mixture)

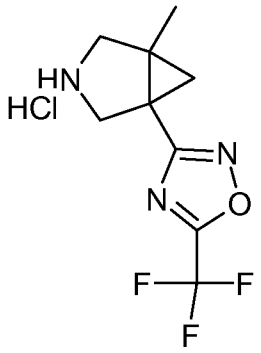


Title compound is prepared in analogy to example 25a, starting from example 50c (546 mg, 1.52 mmol) to obtain 450 mg (100%) of product.

HPLC-MS (Method 1): R_t = 0.65 min

MS (ESI pos): m/z = 260 $(M+H)^+$

Example 55g (racemic mixture, syn)

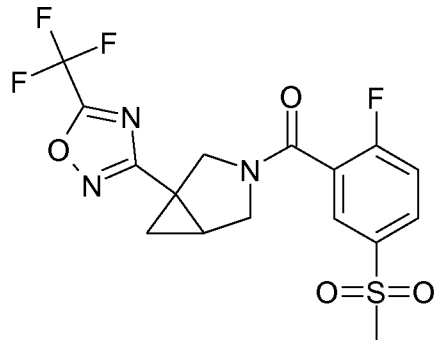


Title compound is prepared in analogy to example 25a starting from example 54a (100 mg, 0.30 mmol) in place of example 13a to obtain 90 mg (81%) of product.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 2.01 min

MS (ESI pos): m/z = 234 $(M+H)^+$

Example 56a (racemic mixture)



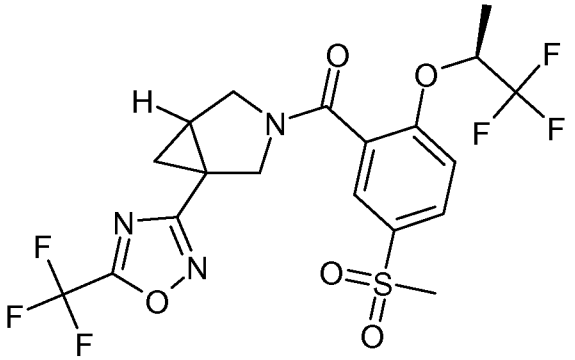
2-Fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid (563.0 mg, 2.58 mmol), HATU (1064 mg, 2,80 mmol) and DIPEA (1.12 ml, 6.45 mmol) are added to example 25k (550.0 mg, 2.15 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between DCM and saturated $NaHCO_3$. The organic layer is washed with brine, concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 12-100% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (690 mg, 77%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.69 min

MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Exemplary embodiments of active compounds

Example 1 (diastereomeric mixture)



Example 9a (54 mg, 0.12 mmol), is dissolved in ACN (2 mL) in a microwave vessel and trifluoroacetic anhydride (23 µl, 0.16 mmol) and dry TEA (52 µl, 0.37 mmol) are added. Mixture is heated under microwave irradation at 100°C for 20 min. Trifluoroacetic anhydride (100 µl, 0.70 mmol) is added and the mixture is heated under microwave irradation at 100°C for 30 min. Solvents are evaporated and the crude purified by flash cromatography (eluent DCM/MeOH 98:2) to obtain the title compound (54 mg, 85%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.72 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

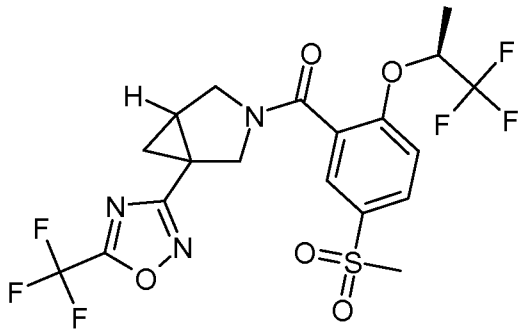
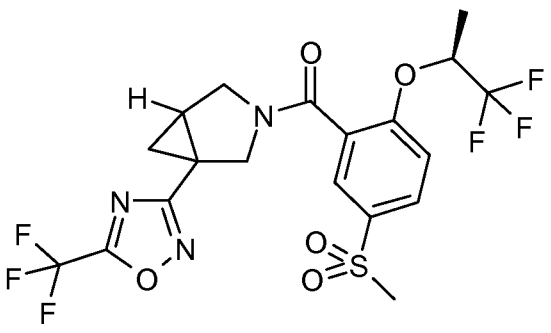
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Sumitted to separation: 78 mg of Example 1;

Obtained: 27 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 2) and 42 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.3)

Example 2: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 3: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 2	6.146 (Method 9)	11.64	514
Exp. 3	8.218 (Method 9)	11.65	514

Example 4 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and example 5 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The mixture of the title compounds is prepared as described for example 1, starting from example 9b (73 mg, 0.17 mmol); Obtained: 54 mg of diatereomeric mixture (62%) .

The title compounds are obtained by separation of such mixture by HPLC using a chiral stationary phase.

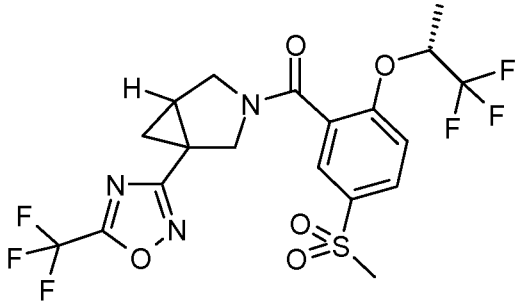
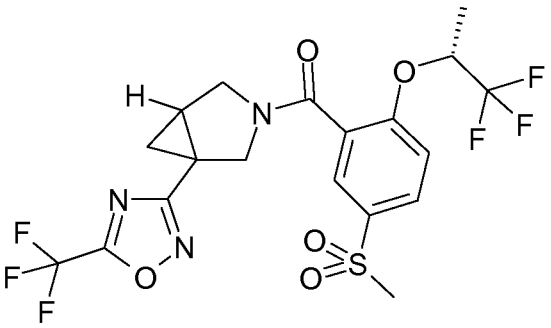
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

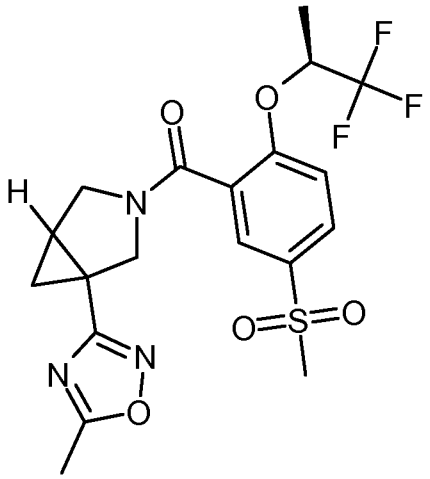
Sumitted to separation: 54 mg of Diastereomeric mixture;

Obtained: 23 mg of Diastereoisomer 1 (exp. 4) and 23 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.5)

Example 4: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 5: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 4	6.868 (Method 9)	11.62	514
Exp. 5	8.214 (Method 9)	11.63	514

Example 6 (diastereomeric mixture)



Example 9a (54 mg, 0.12 mmol) is dissolved in ACN (2 mL) in a microwave vessel and acetic anhydride (15 µl, 0.16 mmol) and dry TEA (52 µl, 0.37 mmol) are added. The reaction mixture is heated under microwave irradation at 100°C for 20 min. Dry TEA (100 µl, 0.71 mmol) is added and the reaction mixture is heated under microwave irradation at 150°C for 30 min. Solvents are evaporated and the crude purified by flash cromatography (eluent DCM/MeOH 98:2) to obtain the title compound (38 mg, 67%)

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.97 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

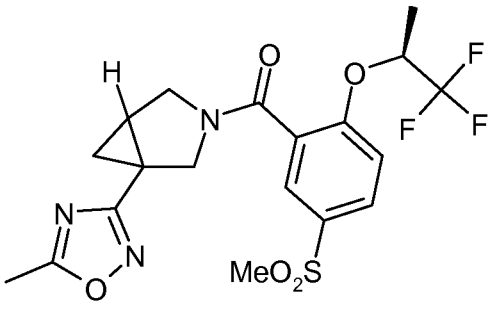
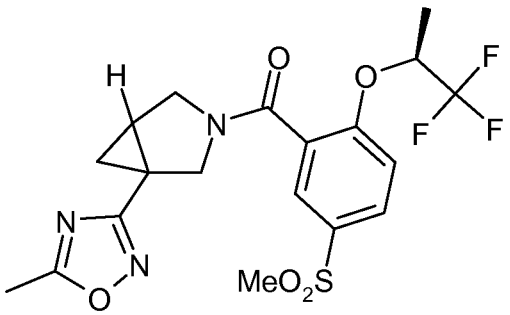
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 10 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

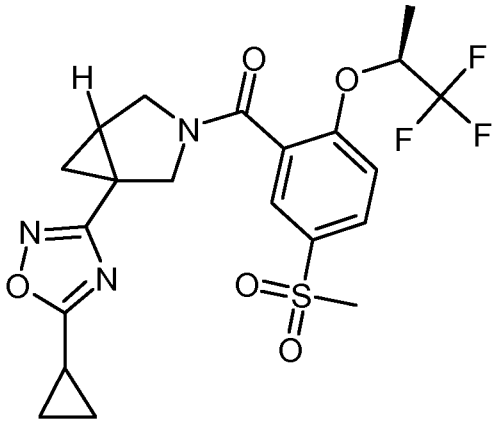
Sumitted to separation: 200 mg of Example 6;

Obtained: 61 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 7) and 75 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.8)

Example 7: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 8: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 7	11.561 (Method 12)	7.55	460
Exp. 8	16.154 (Method 12)	7.57	460

Example 9 (diastereomeric mixture)



To a solution of example 9a (0.055 g, 0.12 mmol) in dry ACN (2 mL), dicyclopropyl anhydride (0.075 g, 90% content, 0.44 mmol, prepared as described in *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002) and dry TEA (0.088 mL, 0.62 mmol) are added and the mixture heated under microwaves irradation (100°C) for 50 min and then heated at 150°C for additional 30 min. Solvents evaporated, crude purified by flash cromatography (cycloheane/EtOAc from 50:50 to 20:80) to obtain the title compound (0.033 g, 54%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.80 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

Method for separation:

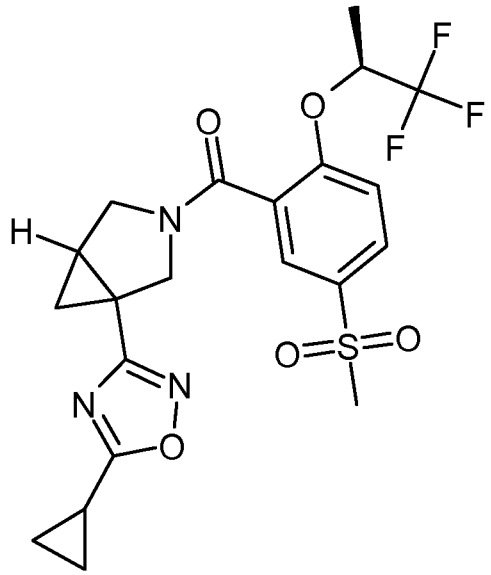
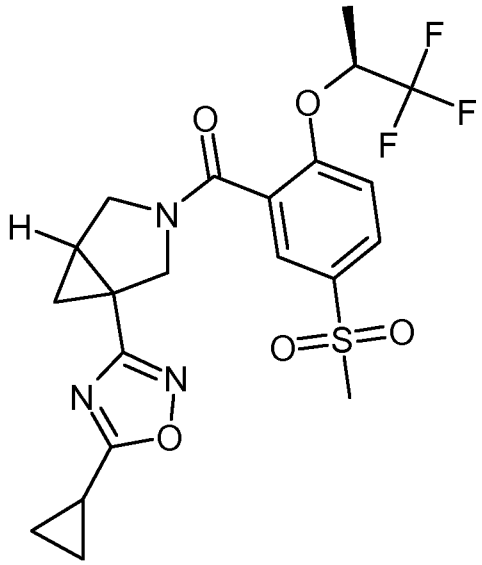
HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/EtOH 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Sumitted to separation: 200 mg of Example 9

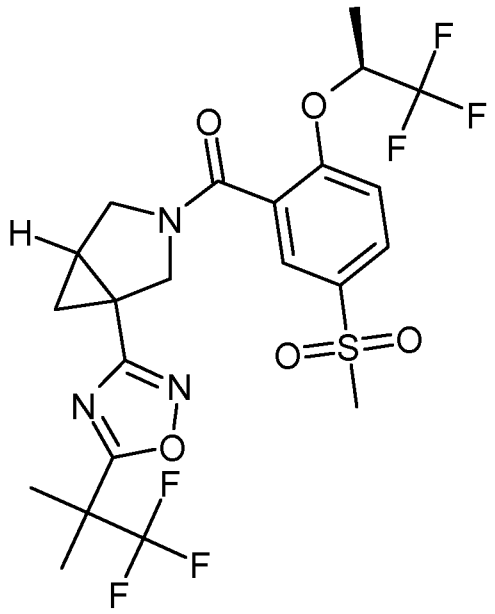
Obtained: 84 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 10) and 78 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.11)

5

Example 10: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 11: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 10	10.736 (Method 15)	8.29	486
Exp. 11	12.824 (Method 15)	8.29	486

Example 12 (diastereomeric mixture)

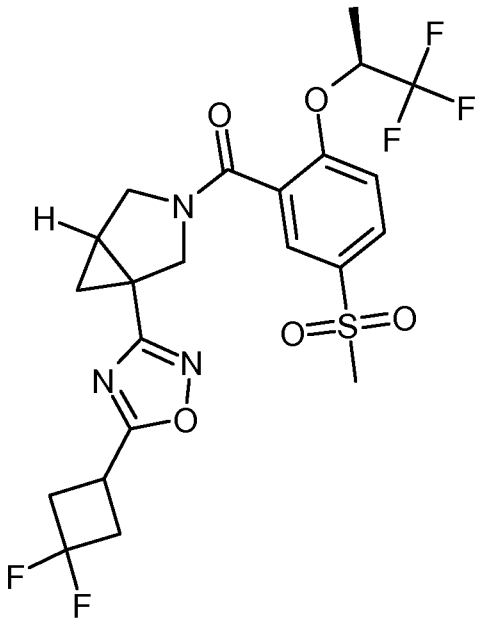


N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (330 mg, 1.60 mmol) is added to 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid (500 mg, 3.20 mmol) in DCM and stirring is continued for 2d at room temperature. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue, example 9a (100 mg, 0.23 mmol) and TEA (160 µl, 0.15 mmol) in ACN (2 mL) are heated under microwave irradiation (100°C) for two 30 min cycles. Solvents are evaporated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash cromatography (cyclohexane/EtOAc from 100:0 to 20:80) followed by preparative HPLC (stationary phase: Xterra C18 5 µm 30 x 100 mm. Mobile phase: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Fractions containing the title compound are combined and freeze dried to furnish the title compound (35 mg, 27%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.63 min

MS (APCI): m/z = 556 $(M+H)^+$

Example 13 (diastereomeric mixture)

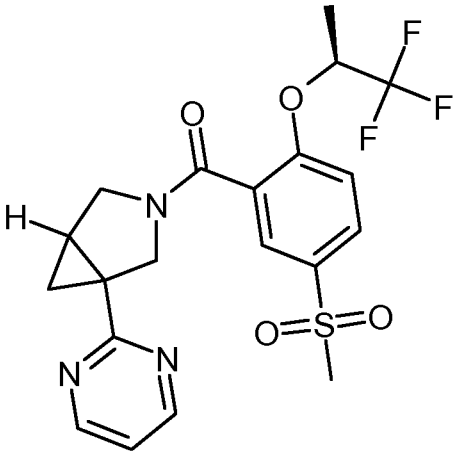


The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9a (100 mg, 96% content, 0.22 mmol) and 3,3-difluorocyclobutanecarboxylic acid (142 mg, 1.04mmol) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 80 mg (70%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.15 min

MS (ESI pos): m/z = 536 $(M+H)^+$

Example 14 (diastereomeric mixture)

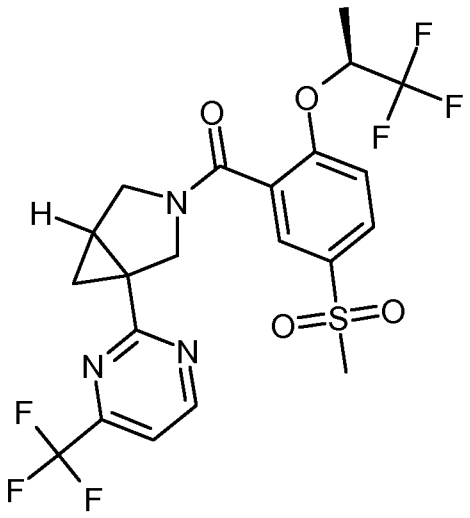


Example 10a (150 mg, 83% content, 0.3 mmol) and 1,1,3,3-tetramethoxypropane (1.5 mL) are heated to 175°C in a microwave oven for 1 hour. Water and DCM are added to the reaction mixture and the organic layer dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 70-100% EtOAc/petroleum ether) to furnish the title compound (44 mg, 33%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.35 min

MS (APCI): m/z = 456 $(M+H)^+$

Example 15 (diastereomeric mixture)



Example 10a (95 mg, 0.23 mmol) in 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (3.0 mL) is heated under microwave irradation at 70°C for 5 min and then at 110°C for 5 min. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash chromatography (eluent 50-80% cyclohexane/EtOAc) to furnish the title compound (100 mg, 84%)

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.56 min

MS (ESI pos): m/z = 524 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

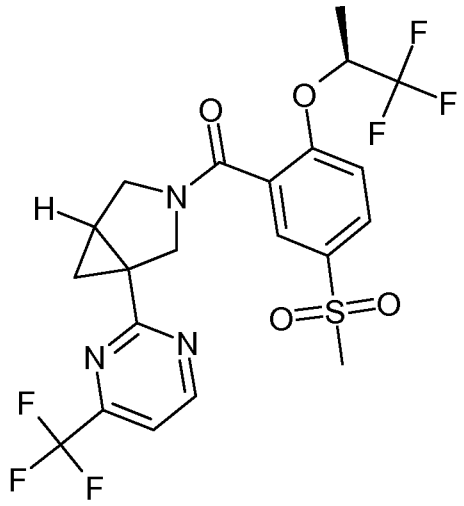
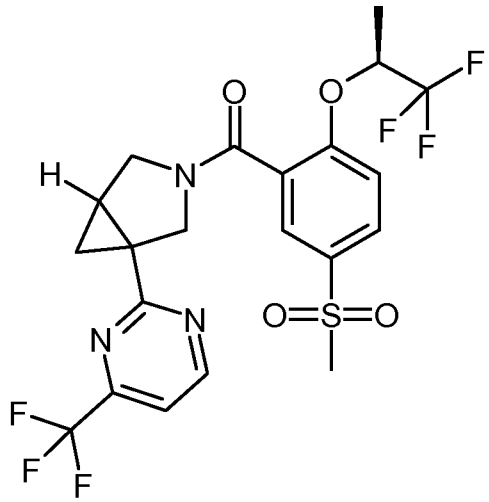
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Sumitted to separation: 100 mg of Example 15;

Obtained: 45 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 16) and 48 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.17)

Example 16: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 17: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 16	9.184 (Method 14)	8.96	524
Exp. 17	10.943 (Method 14)	8.90	524

Example 18 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and example 19 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The mixture of the title compounds is prepared as described for example 15, starting from example 10b (95 mg, 0.23 mmol); obtained 75 mg of the diastereomeric mixture (59%).

The title compounds are obtained by separation of such mixture by HPLC using a chiral stationary phase.

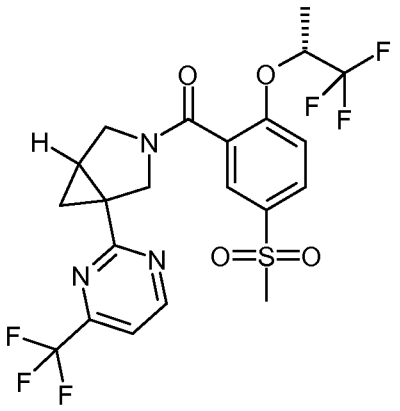
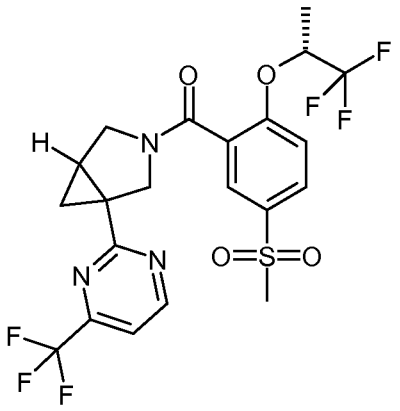
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/EtOH 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

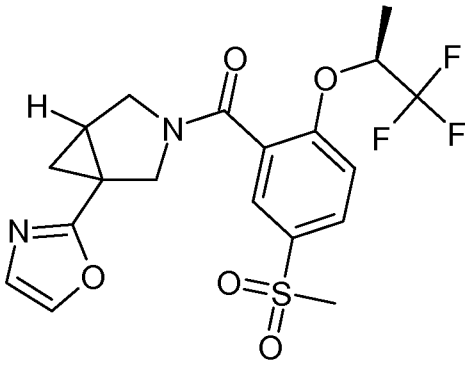
Sumitted to separation: 70 mg of Diastereomeric mixture;

Obtained: 33 mg of Diastereoisomer 1 (exp. 18) and 33 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.19)

Example 18: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 19: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 18	9.45 (Method 13)	8.96	524
Exp. 19	10.602 (Method 13)	8.94	524

Example 20 (diastereomeric mixture)

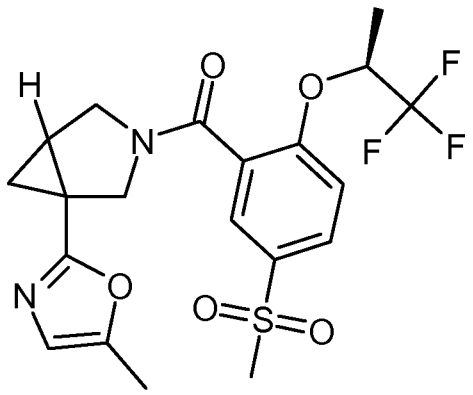


Example 4a (19 mg, 0.061 mmol), HATU (27 mg, 0.072 mmol) and TEA (39 µl, 0.266 mmol) are added to example 25a (15 mg) in DMF (1 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between EtOAc and saturated $NaHCO_3$. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure giving a residue that is purified by flash chromatography (eluent 50-100% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (8 mg).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.75 min

MS (APCI): m/z = 445 $(M+H)^+$

Example 21 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25b (87 mg, 95% content, 0.41 mmol) and employing TBTU (146 mg, 0.45 mmol) in the place of HATU and DIPEA (354 µl, 2.067 mmol) in the place of TEA. Obtained: 140 mg (73 %).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.98 min

MS (APCI): m/z = 459 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

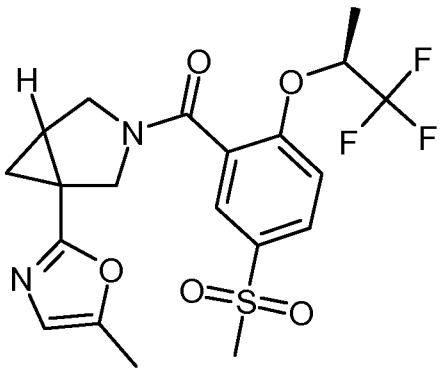
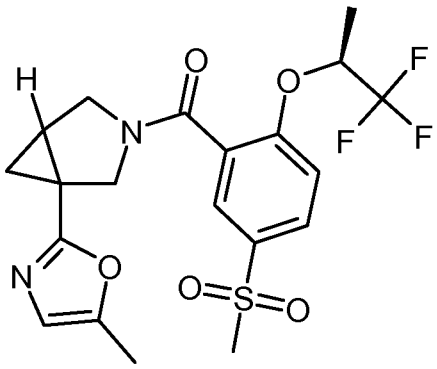
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 75:25; flow rate: 10 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

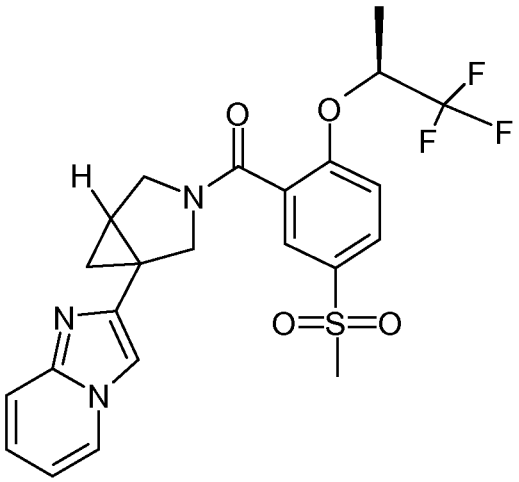
Sumitted to separation: 110 mg of Example 21 prepared as described above;

Obtained: 43 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 22) and 47 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.23)

Example 22: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 23: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 22	12.002 (Method 11)	7.88	459
Exp. 23	16.017 (Method 11)	7.92	459

Example 24 (diastereomeric mixture)

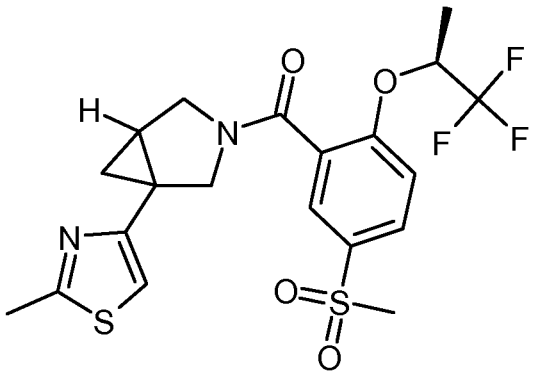


The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25c (180 mg, 75% content, 0.57 mmol). Obtained: 180 mg (63 %).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.77 min

MS (APCI): m/z = 494 $(M+H)^+$

Example 25 (diastereomeric mixture)

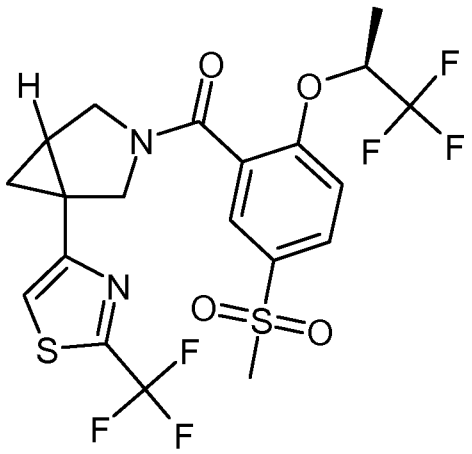


The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25d (33 mg, 0.15 mmol). Obtained: 52 mg (72%)

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.48 min

MS (APCI): m/z = 475 $(M+H)^+$

Example 26 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25e (87 mg, 0.32 mmol) and employing TBTU (114 mg, 0.35 mmol) in the place of HATU and DIPEA (275 µl, 1.607 mmol) in the place of TEA. Obtained: 102 mg (70%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 12.00 min

MS (ESI): m/z = 529 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

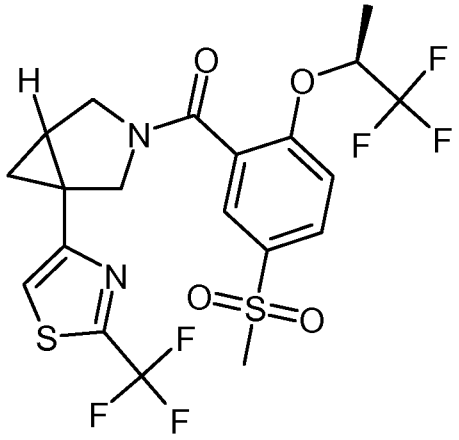
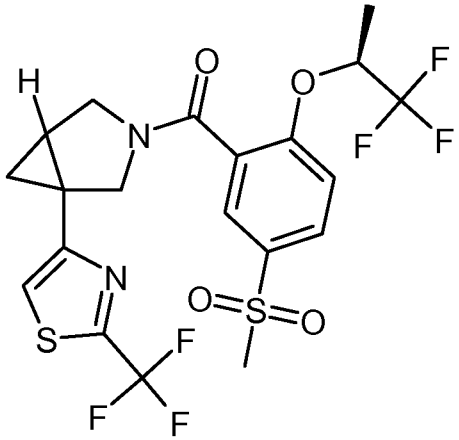
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

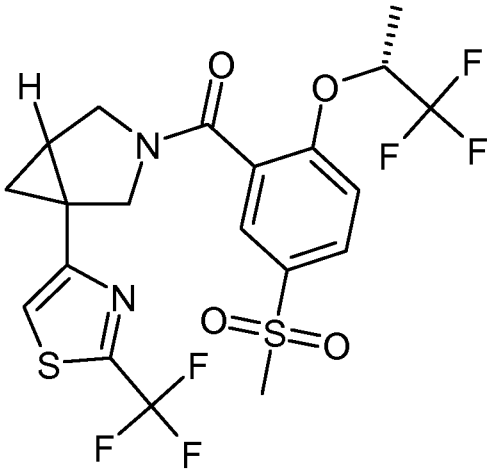
Sumitted to separation: 100 mg of Example 26 prepared as described above;

Obtained: 40 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 27) and 43 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.28)

Example 27: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 28: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 27	7.217 (Method 10)	9.37	529
Exp. 28	13.157 (Method 10)	9.33	529

Example 29 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25e (87 mg, 0.32 mmol) and employing example 4b (110 mg, 0.35 mmol) in the place of example 4a, TBTU (114 mg, 0.35 mmol) in the place of HATU and DIPEA (275 µl, 1.607 mmol) in the place of TEA. Obtained: 104 mg (60%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 12.01 min

MS (ESI): m/z = 529 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

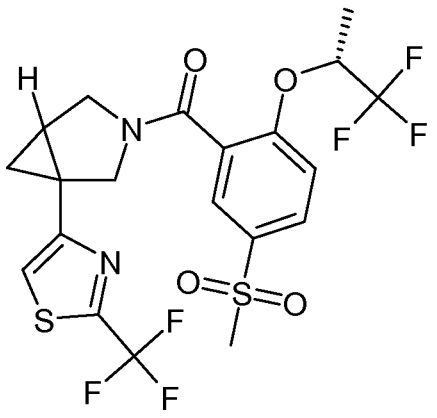
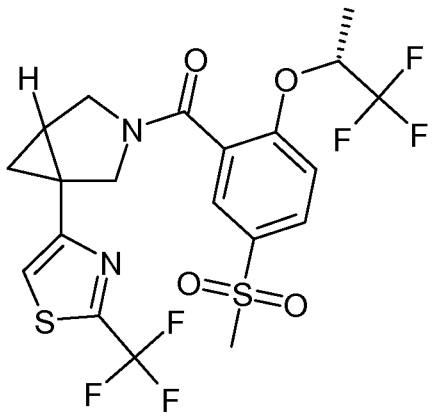
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 210 nm

Example of separation by chiral HPLC:

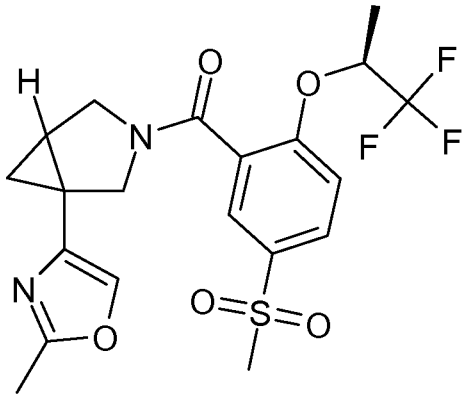
Sumitted to separation: 100 mg of Example 29 prepared as described above;

Obtained: 37 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 30) and 52 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.31)

Example 30: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 31: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 30	9.033 (Method 10)	11.83	529
Exp. 31	16.773 (Method 10)	11.83	529

Example 32 (diastereomeric mixture)

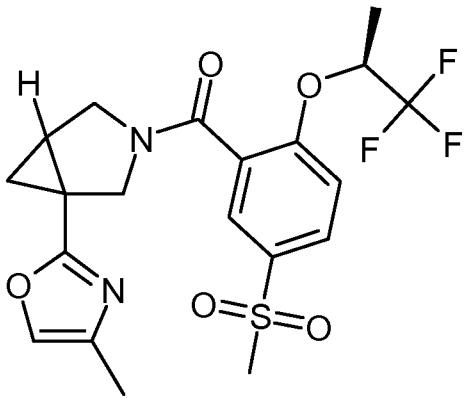


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25f (13 mg, 0.063 mmol) and employing TBTU (22 mg, 0.070 mmol) in the place of HATU and DIPEA (54 µl, 0.316 mmol) in the place of TEA. Obtained: 17 mg (58 %).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.70 min

MS (APCI): m/z = 459 $(M+H)^+$

Example 33 (diastereomeric mixture)

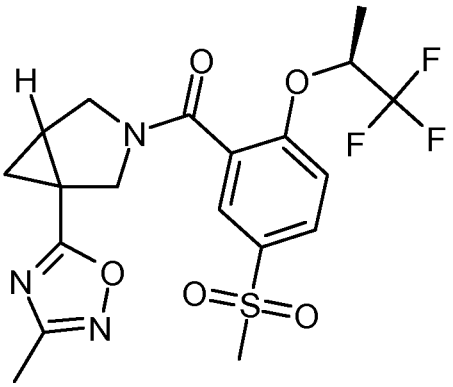


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25g (34 mg, 82% content, 0.14 mmol) and employing TBTU (49 mg, 0.15 mmol) as coupling agent and DIPEA (119 µl, 0.69 mmol) as base. Obtained: 21 mg (33%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.06 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Example 34 (diastereomeric mixture)

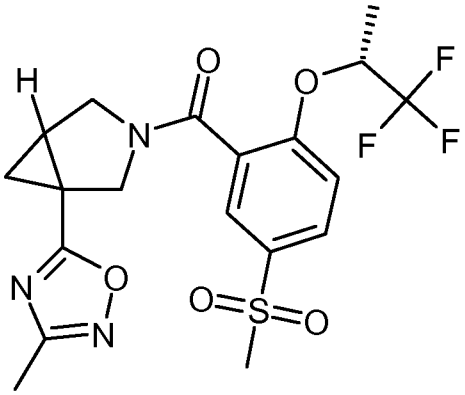


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25h (64 mg, 0.31 mmol) and employing TBTU (111 mg, 0.35 mmol) as coupling agent and DIPEA (270 µl, 1.574 mmol) as base. Obtained: 124 mg (85%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.65 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Example 35 (diastereomeric mixture)

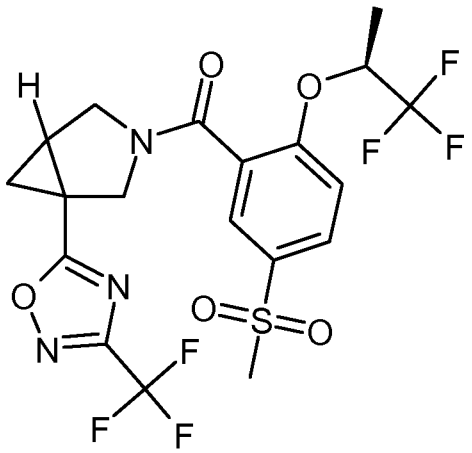


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25h (64 mg, 0.31 mmol) and employing example 4b (103 mg, 0.33 mmol) in the place of example 4a, TBTU (111 mg, 0.35 mmol) as coupling agent and DIPEA (270 µl, 1.574 mmol) as base. Obtained: 90 mg (62%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.63 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Example 36 (diastereomeric mixture)

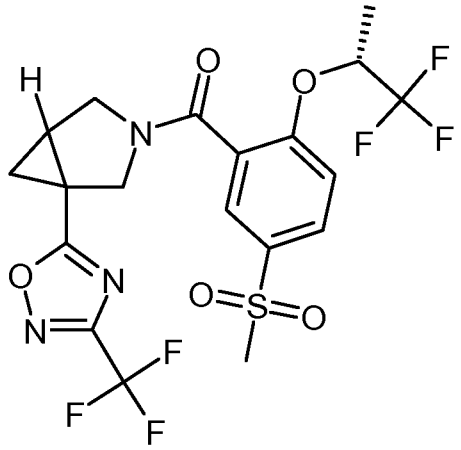


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25i (80 mg, 0.31 mmol) and employing TBTU (111 mg, 0.35 mmol) as coupling agent and DIPEA (268 µl, 1.565 mmol) as base. Obtained: 102 mg (63 %).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.14 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Example 37 (diastereomeric mixture)

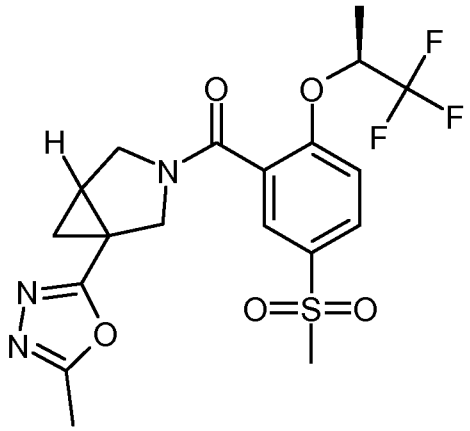


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25i (80 mg, 0.313 mmol) and employing example 4b (98 mg, 0.31 mmol) in the place of example 4a, TBTU (111 mg, 0.35 mmolas coupling agent and DIPEA (268 µl, 1.56 mmol) as base. Obtained: 120 mg (74%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.14 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Example 38 (diastereomeric mixture)

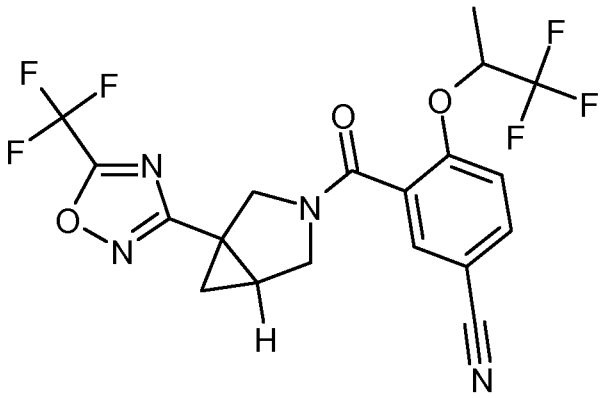


The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25j (58 mg, 0.29 mmol). Obtained: 11 mg (8%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.14 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Example 39 (diastereomeric mixture)

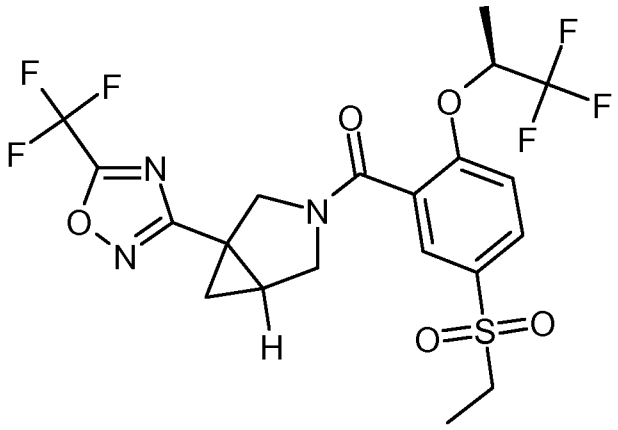


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (50 mg, 0.19 mmol) and employing example 4d (61 mg, 0.23 mmol) in the place of example 4a and DIPEA (234 µl, 1.37 mmol) as base. Obtained: 71 mg (78%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.76 min

MS (APCI): m/z = 461 $(M+H)^+$

Example 40 (diastereomeric mixture)

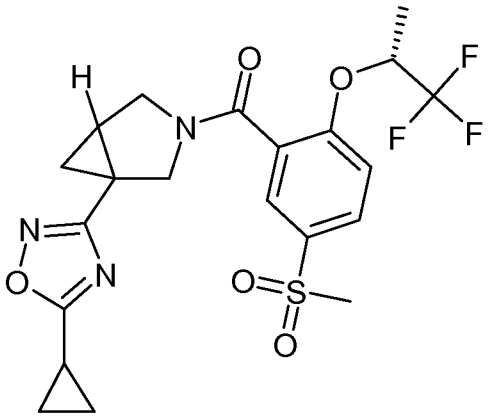


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (50 mg, 0.19 mmol) and employing example 4e (77 mg, 0.235 mmol) in the place of example 4a and DIPEA (268 µl, 1.565 mmol) as base. Obtained: 75 mg (73%)

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.77 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Example 41 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25l (135 mg, 0.59 mmol) and employing example 4b (185 mg, 0.59 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 190 mg (66%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.31 min

MS (APCI): m/z = 486 $(M+H)^+$

Example 42 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and example 43 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The mixture of the title compounds is prepared as described for example 20, starting from example 25m (100 mg) and employing example 4b (207 mg, 75% content, 0.498 mmol) in the place of example 4a; obtained 145 mg. The single diastereoisomers are obtained by separation of such mixture by HPLC using a chiral stationary phase.

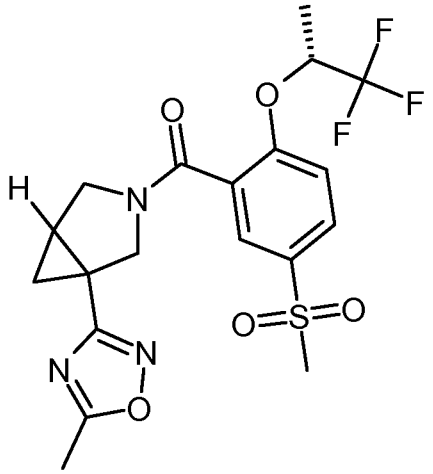
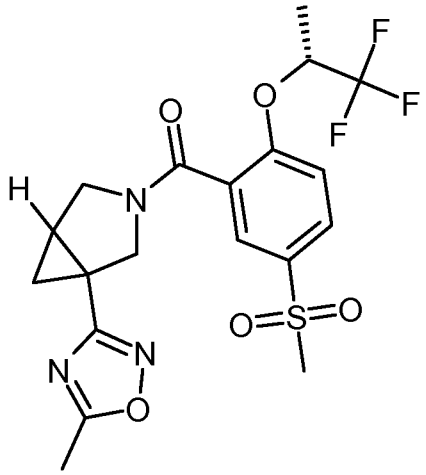
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

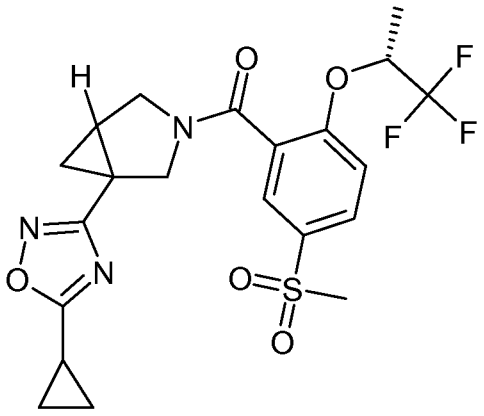
Sumitted to separation: 145 mg of the mixture;

Obtained: 55 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 42) and 60 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.43)

Example 42: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 43: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC: R_t [min]	HPLC-MS (Method 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 42	26.709 (Method 13)	7.57	460
Exp. 43	30.798 (Method 13)	7.51	460

Example 44 (single stereoisomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)



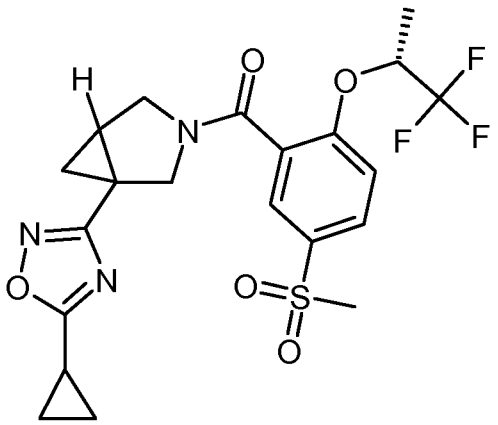
The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25n (35 mg, 94% content, 0.14 mmol) and employing example 4b (48 mg, 0.15 mmol) in the place of example 4a and HATU (76 mg, 0.20 mmol) as coupling agent.Obtained: 26 mg (37%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.74 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

HPLC (chiral stationary phase, Method 10): R_t = 13.704 min

Example 45 (single stereoisomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)



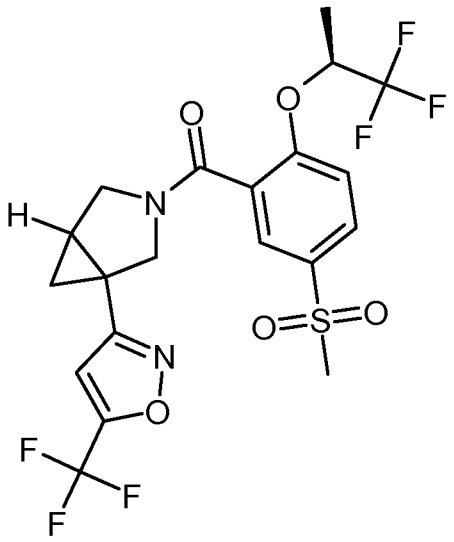
The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25o (35 mg, 88% content, 0.13 mmol) and employing example 4b (42 mg, 0.13 mmol) in the place of example 4a and HATU (67 mg, 0.17 mmol) as coupling agent.Obtained: 15 mg (22 %):

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.71 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

HPLC (chiral stationary phase, Method 10): R_t = 13.665 min

Example 46 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25p (83 mg, 90% content, 0.29 mmol). Obtained: 102 mg (68%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.22 min

MS (APCI): m/z = 513 $(M+H)^+$

The single diastereoisomers were obtained by HPLC separation using a chiral stationary phase.

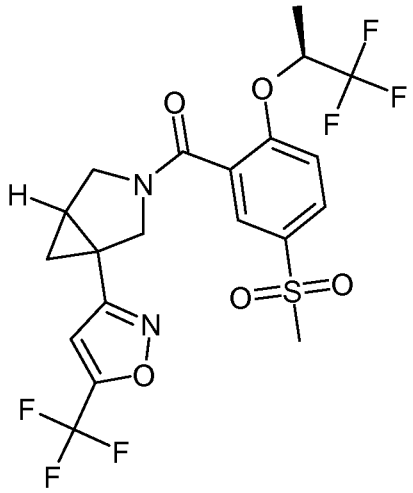
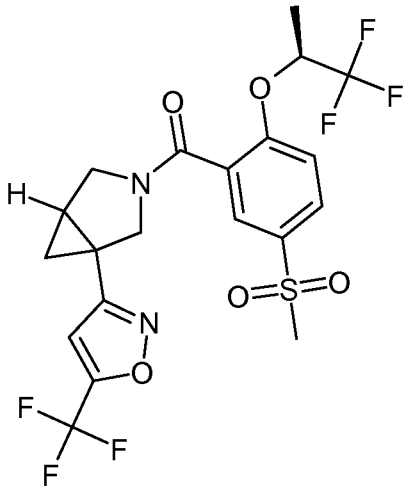
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

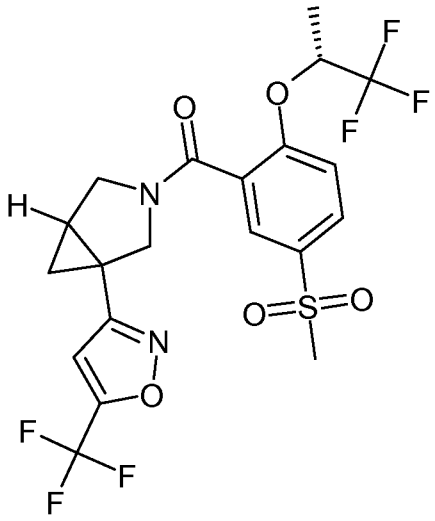
Sumitted to separation: 72 mg of the Example 46;

Obtained: 25 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 47) and 30 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.48)

Example 47: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 48: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC: R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 47	6.301 (Method 12)	11.76	513
Exp. 48	9.619 (Method 12)	11.76	513

Example 49 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25p (83 mg, 90% content, 0.29 mmol) and employing example 4b (91 mg, 0.29 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 130 mg (87%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.76 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

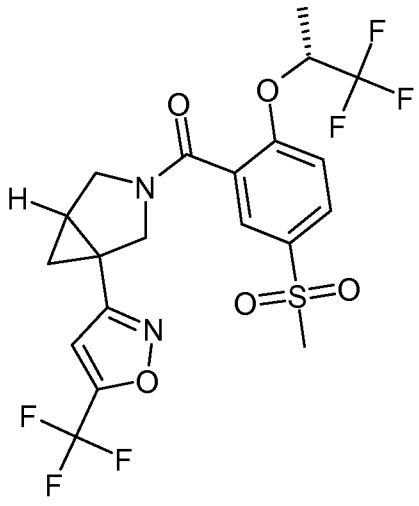
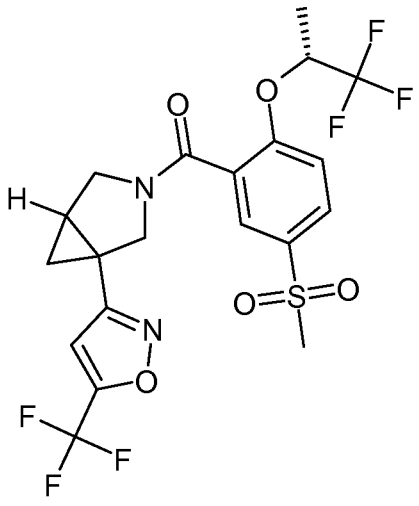
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

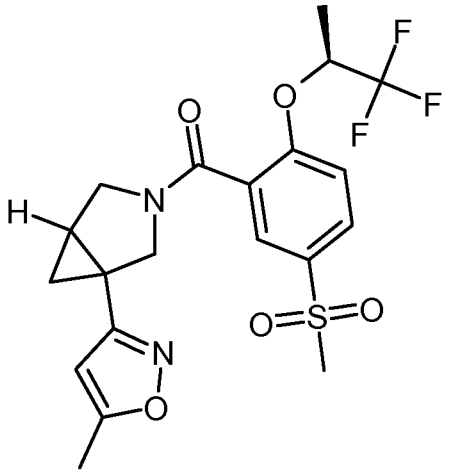
Sumitted to separation: 100 mg of the Example 49;

Obtained: 40 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 50) and 35 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.51)

Example 50: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 51: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC: R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 50	8.004 (Method 12)	11.77	513
Exp. 51	9.898 (Method 12)	11.77	513

Example 52 (diastereomeric mixture)

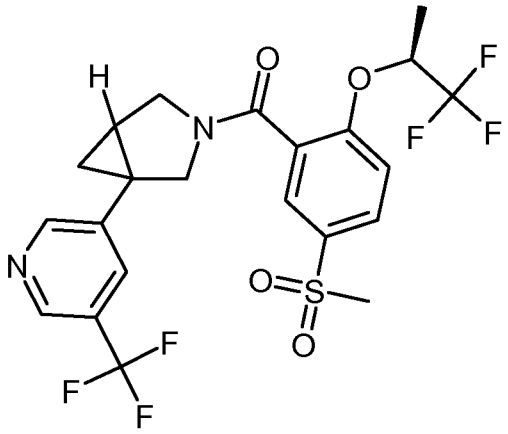


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25q (50 mg, 90% content, 0.22 mmol) and employing HATU (111 mg, 0.29 mmol) as coupling agent. Obtained: 82 mg (79 %).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.28 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Example 53 (diastereomeric mixture)

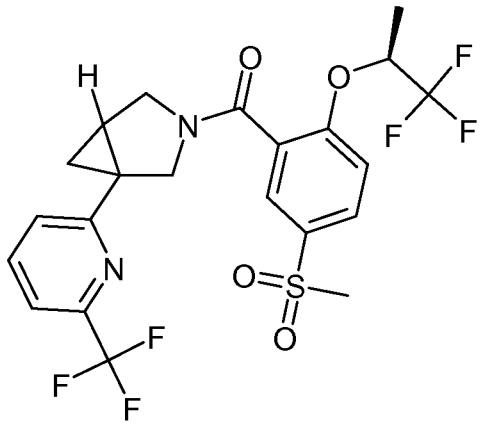


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 32a (150 mg, 0.48 mmol) and employing TBTU (164 mg, 0.51 mmol) as coupling agent and DIPEA (419 µl, 2.402 mmol) as base. Obtained: 161 mg (64 %).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.92 min

MS (APCI): m/z = 523 $(M+H)^+$

Example 54 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 32b (97 mg, 0.31 mmol) and employing TBTU (106 mg, 0.33 mmol) as coupling agent and DIPEA (271 µl, 1.553 mmol) as base. Obtained: 108 mg (66%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.96 min

MS (ESI pos): m/z = 523 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

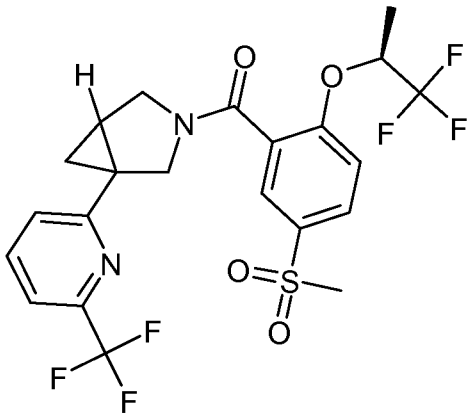
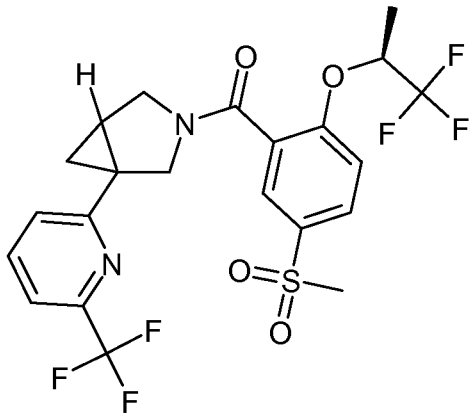
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 228 nm

Example of separation by chiral HPLC:

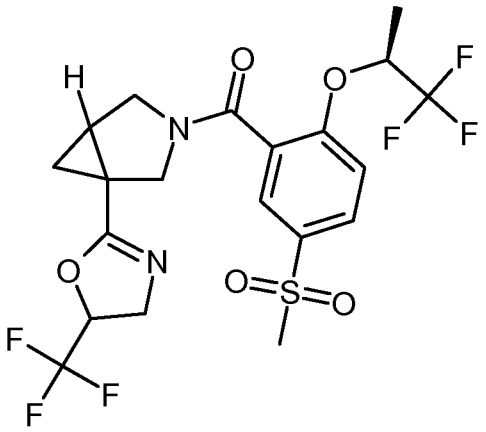
Sumitted to separation: 78 mg of the Example 54;

Obtained: 31 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 55) and 33 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.56)

Example 55: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 56: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC: R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 55	8.87(Method 9)	11.95	523
Exp. 56	13.428 (Method 9)	11.95	523

Example 57 (diastereomeric mixture)

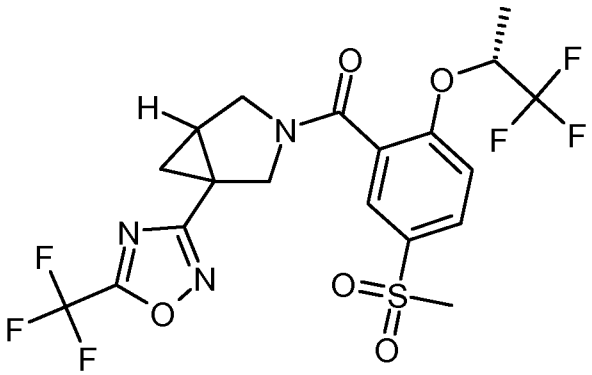


Nonafluorobutanesulfonyl fluoride (136 mg, 0.45 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (135 µL, 0.90 mmol) are added to example 35a (160 mg, 0.300 mmol) in DCM (1 mL). Stirring is continued for 1h at rt. Volatiles are evaporated under reduced pressure to give a residue, which is purified by flash chromatography (eluent 60-90% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (90 mg, 58%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 8.29 min

MS (APCI): m/z = 515 $(M+H)^+$

Example 58 (diastereomericmixture)



The title compounds is prepared as described for example 1, starting from example 9b (73 mg, 0.17 mmol); Obtained: 54 mg (63%) .

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.19 min

MS (ESI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

Example 59 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and Example 60 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The diastereoisomers of example 13 are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

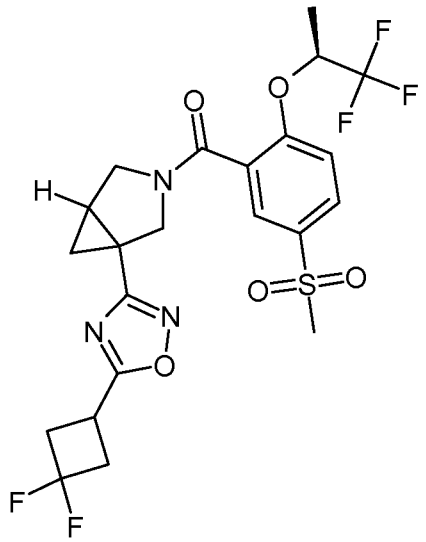
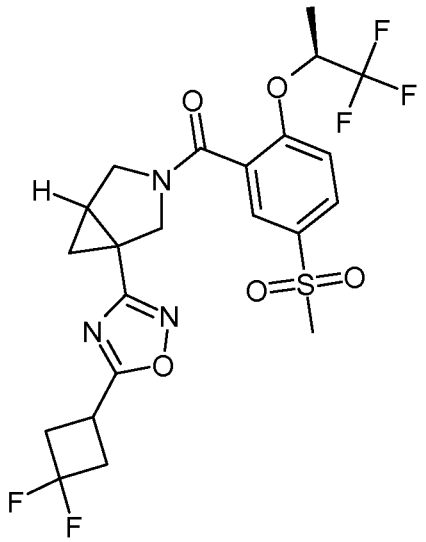
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 75:15; flow rate: 15 mL/min, temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

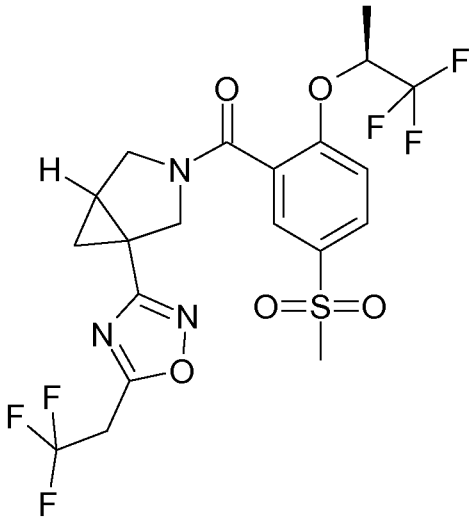
Submitted to separation: 60 mg of Example 13

Obtained: 21 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 59) and 23 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.60)

Example 59: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 60: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 59	14.180 (Method 17)	7.12	536
Exp. 60	18.345 (Method 17)	7.11	536

Example 61 (diastereomeric mixture)

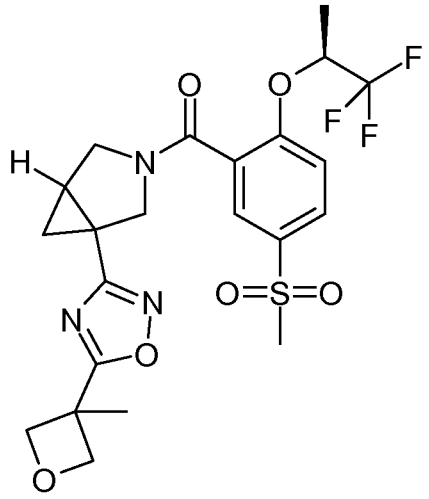


The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9a (150 mg, 98% content, 0,34 mmol) and 3,3,3-trifluoropropionic anhydride (198mg, content 81%, 0.68 mmol) coming from a crude anhydride batch of 830mg synthetized from 3,3,3-trifluoropropionic acid (500 µl, 5.66 mmol) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 38 mg (21%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.81 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Example 62 (diastereomeric mixture)

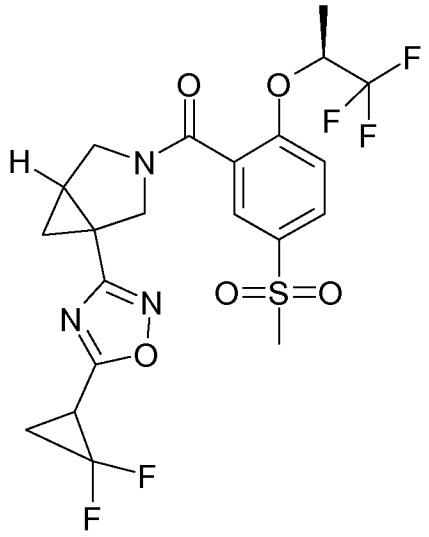


The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9a (122 mg, 98% content, 0.28 mmol) and 3-methyloxetane-3-carboxylic acid anhydride (300mg of a 450mg crude anhydride batch) synthetized from 3-methyloxetane-3-carboxylic acid (300 mg, 2,58 mmol) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 91 mg (64%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 5.82 min

MS (ESI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

Example 63 (diastereomeric mixture)

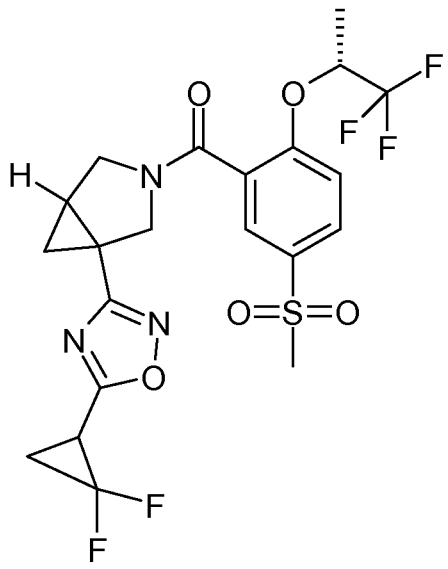


The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9a (180 mg, 96% content, 0.40 mmol) and 2,2-difluorocyclopropanecarboxylic acid anhydride (46% of a batch obtained from 544 mg, 4.46 mmol of 2,2-difluorocyclopropanecarboxylic acid) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 76 mg (37%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.64 min

MS (ESI pos): m/z = 522 $(M+H)^+$

Example 64 (diastereomeric mixture)

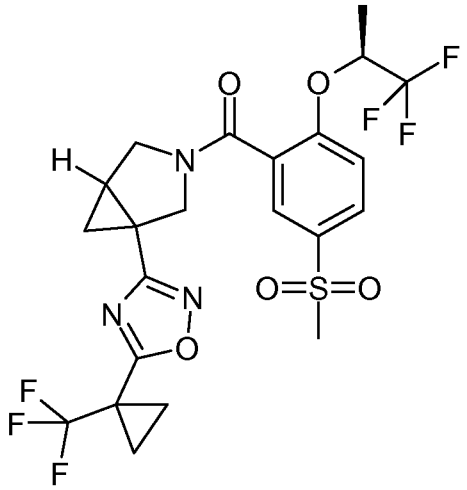


The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9b (260 mg, 93% content, 0.55 mmol) and 2,2-difluorocyclopropanecarboxylic acid anhydride (88% of a batch obtained from 700 mg, 5.73 mmol, of 2,2-difluorocyclopropanecarboxylic acid) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 160 mg (55%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.14 min

MS (APCI pos): m/z = 522 $(M+H)^+$

Example 65 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9a (120 mg, 0.28 mmol) and 1-(Trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic acid anhydride (67% of a batch obtained from 500 mg, 3.24 mmol, of 1-(Trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic acid) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 71 mg (47%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.56 min

MS (ESI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

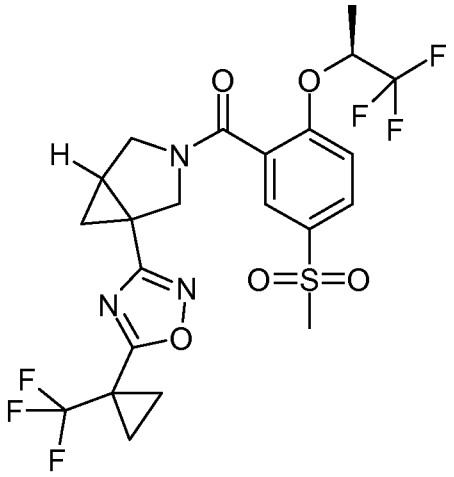
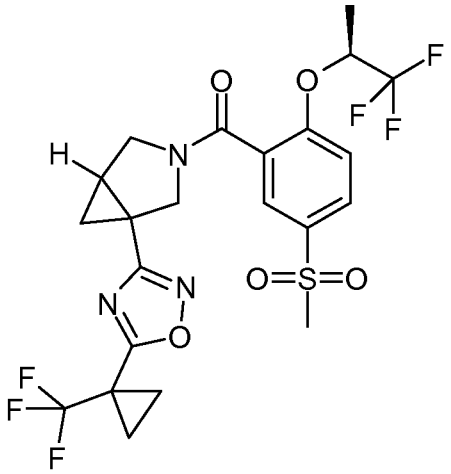
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 73:27; flow rate: 15 mL/min, temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

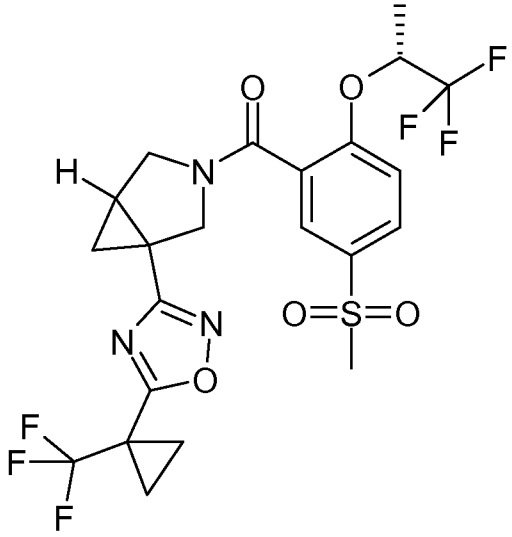
Submitted to separation: 65 mg of Example 65;

Obtained: 21 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 66) and 31 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.67)

Example 66: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 67: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 66	9.516 (Method 9)	6.82	554
Exp. 67	10.452 (Method 9)	6.81	554

Example 68 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 12, employing example 9b (173 mg, 93% content, 0.37 mmol) and 1-(Trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic acid anhydride (89% of a batch obtained from 500 mg, 3.24 mmol, of 1-(Trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic acid) in the place of 3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionic acid. Obtained: 85 mg (42%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.71 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

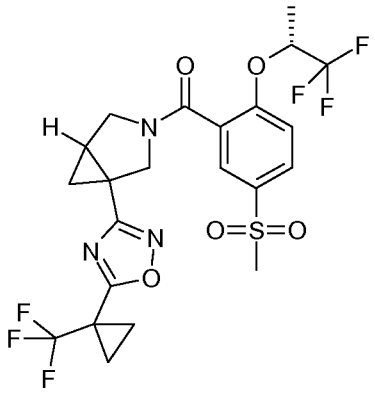
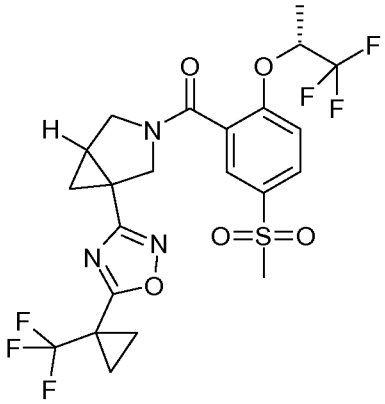
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

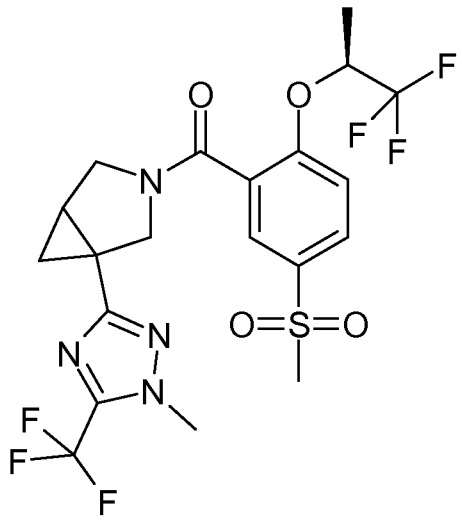
Submitted to separation: 64 mg of Example 68;

Obtained: 27 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 69) and 22 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.70)

Example 69: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 70: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
 1	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 69	9.785 (Method 9)	6.73	554
Exp. 70	11.430 (Method 9)	2 6.71	3 554

Example 71 (diastereomeric mixture)

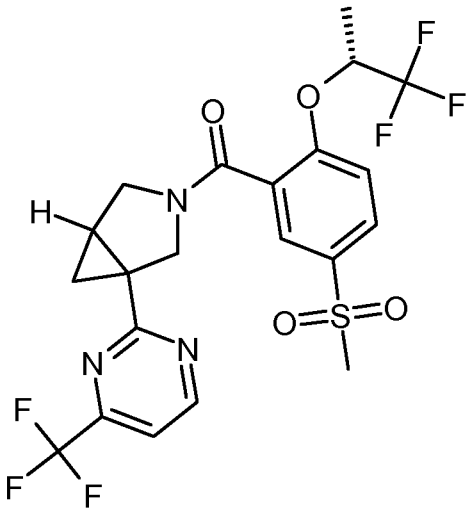


Example 46a (110 mg, 85% content, 0.21 mmol), is dissolved in ACN (2 mL) in a microwave vessel and trifluoroacetic anhydride (59 µl, 0.42 mmol) and dry TEA (87 µl, 0.62 mmol) are added. Mixture is heated under microwave irradation at 100°C for 20 min. Solvents are evaporated and the crude purified by flash cromatography (eluent 60-90% EtOAc/Cyclohexane) then by preparative HPLC (stationary phase: Xbridge C18 5 µm 19 x 100 mm. Mobile phase: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). to obtain the title compound (11 mg, 10%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 9.72 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Example 72 (diastereomeric mixture)

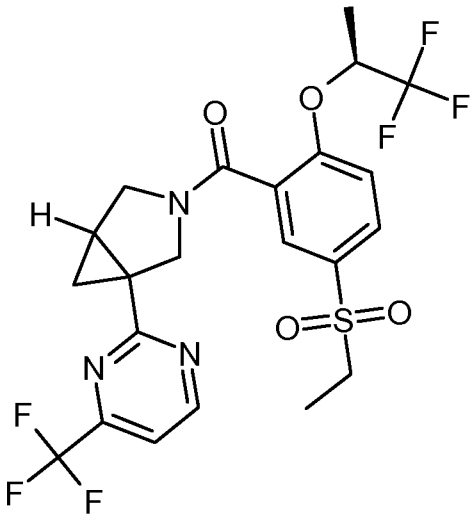


Example 10b (95 mg, 0.23 mmol) in 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (6.0 mL) is heated under microwave irradation at 120°C for 60 min. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash chromatography (eluent 50-80% cyclohexane/EtOAc) to furnish the title compound (70 mg, 59%)

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.56 min

MS (ESI pos): m/z = 524 $(M+H)^+$

Example 73 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 15, employing example 45a (240 mg, 0.55 mmol) in the place of example 10a. Obtained: 160 mg (54%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.79 min

MS (APCI pos): m/z = 538 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

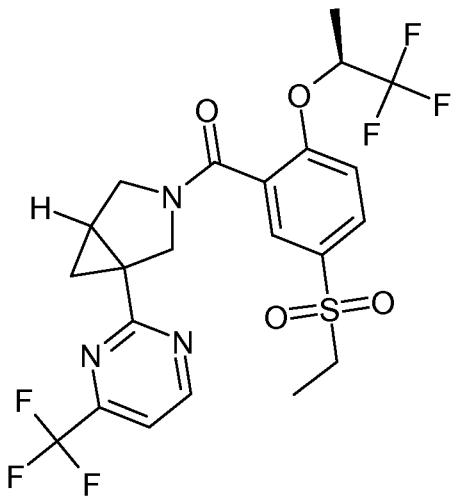
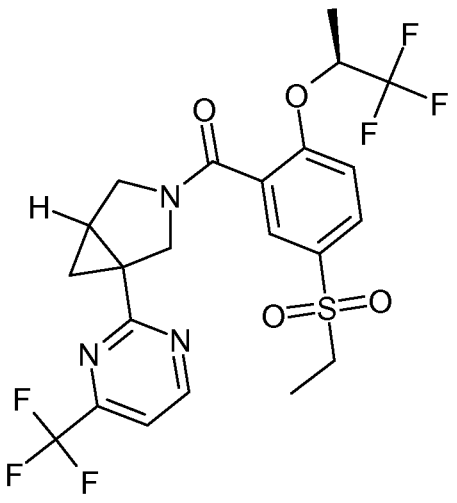
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

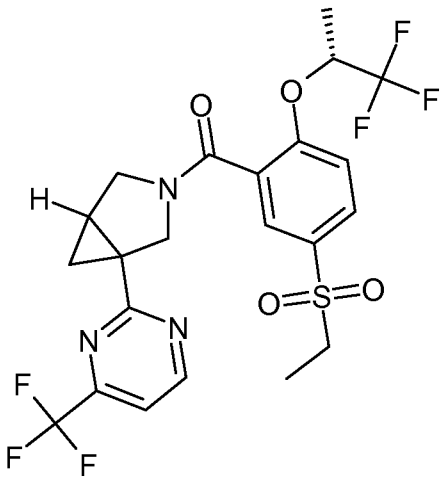
Submitted to separation: 137 mg of Example 73;

Obtained: 53 mg of Diastereoisomer 1 (Exp.74) and 59 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.75)

Example 74: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 75: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESIpos): m/z
Exp. 74	9.737 (Method 9)	7.62	538
Exp. 75	12.472 (Method 9)	7.58	538

Example 76 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 15, employing example 45b (125 mg, 76% content, 0.22 mmol) in the place of example 10a. Obtained: 53 mg (45%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.79 min

MS (APCI pos): m/z = 538 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

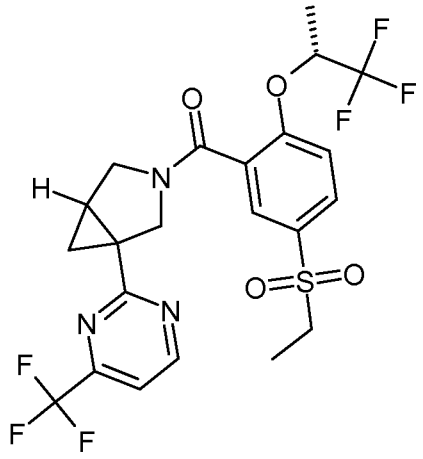
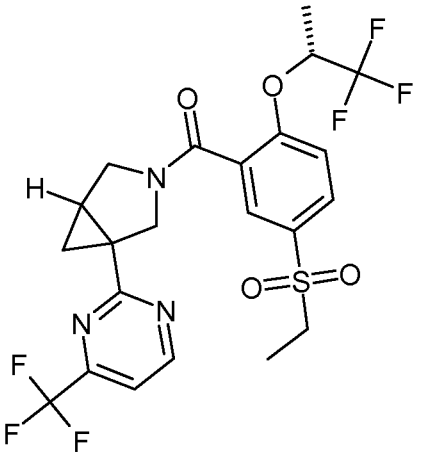
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

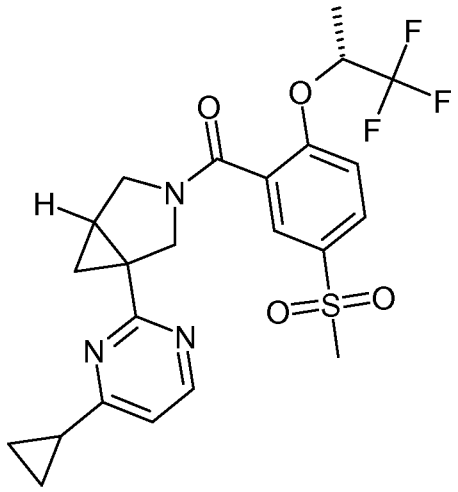
Submitted to separation: 45 mg of Example 76;

Obtained: 21 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 77) and 20 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 78)

Example 77: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 78: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 77	9.835 (Method 18)	7.59	538
Exp. 78	14.885 (Method 18)	7.60	538

Example 79 (diastereomeric mixture)

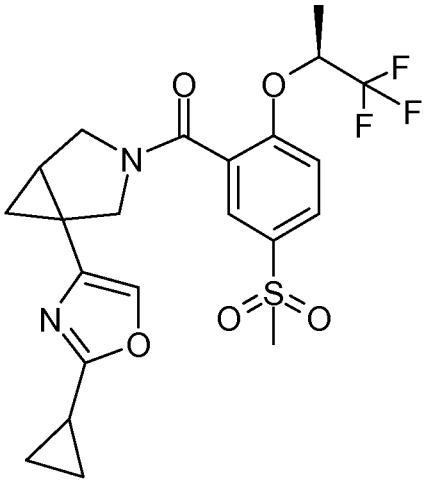


Example 10b (450 mg, 93% content, 1.00 mmol) and sodium 3-cyclopropyl-3-oxoprop-1-en-1-olate (700 mg, 5.22 mmol) in EtOH (9.0 mL) is heated under microwave irradation at 120°C for 2 h. Volatiles are evaporated under reduced pressure and the resulting residue partitioned between ethyl acetate and sat. $NaHCO_3$. The organic layer is washed with brine dried and evaporated under reduced pressure to furnish a residue that is purified by preparative HPLC (stationary phase: Xbridge C18 5 µm 19 x 100 mm. Mobile phase: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Fractions containing the title compound are combined and freeze dried to furnish a residue that is further purified by flash chromatography (eluent 70% cyclohexane/EtOAc) to afford the title compound (22 mg, 4%)

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.54 min

MS (APCI pos): m/z = 496 $(M+H)^+$

Example 80 (diastereomeric mixture)

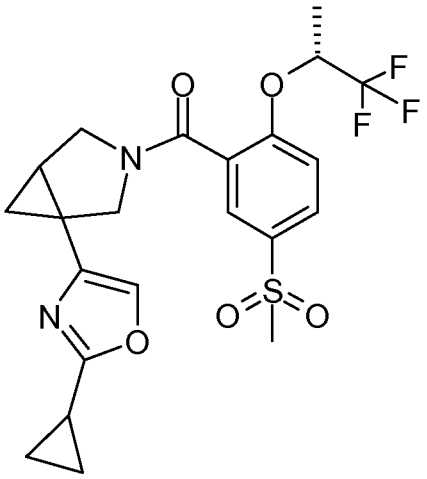


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25r (30 mg, 0.13 mmol). Obtained: 45 mg (71 %).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.50 min

MS (ESI pos): m/z = 485 $(M+H)^+$

Example 81 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25r (42 mg, 0.18 mmol) and example 4b (64 mg, 90% content, 0.18 mmol). Obtained: 53 mg (59 %).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.23 min

MS (APCI): m/z = 485 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

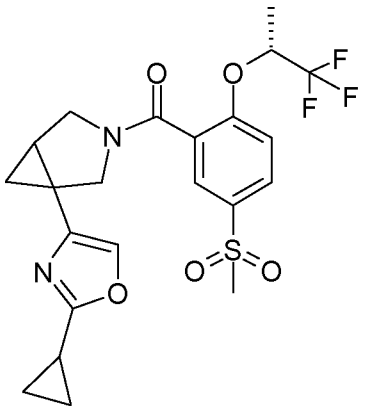
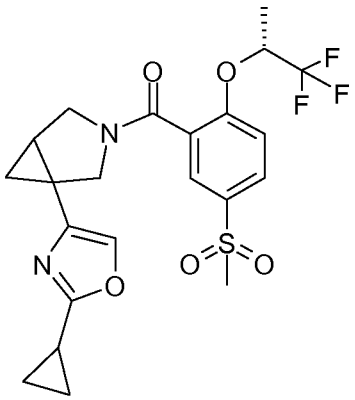
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 90:10; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Submitted to separation: 51 mg of Example 81;

Obtained: 9 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 82) and 11 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 83)

Example 82: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 83: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCIpos): m/z
Exp. 82	24.984 (Method 19)	6.06	485
Exp. 83	28.913 (Method 19)	6.10	485

Example 84 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and Example 85 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The diastereoisomers of example 36 are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

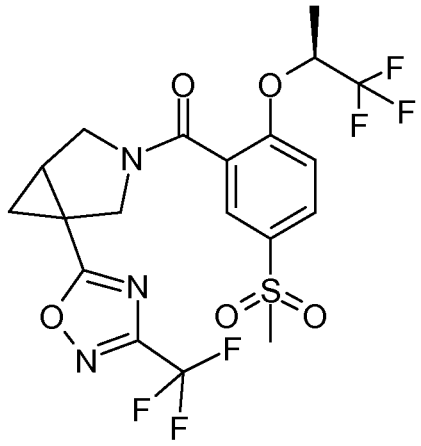
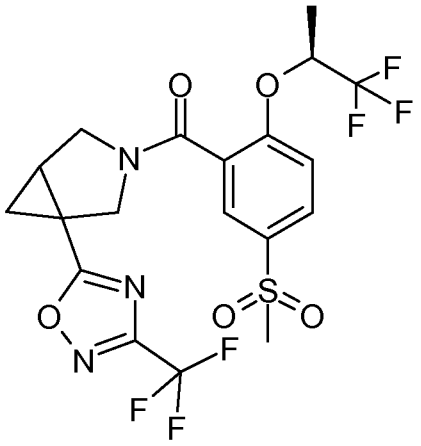
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Submitted to separation: 68 mg of Example 36;

Obtained: 24 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 84) and 29 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 85)

Example 84: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 85: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 84	6.669 (Method 9)	7.27	514
Exp. 85	8.505 (Method 9)	7.27	514

Example 86 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and Example 87 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The diastereoisomers of example 37 are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

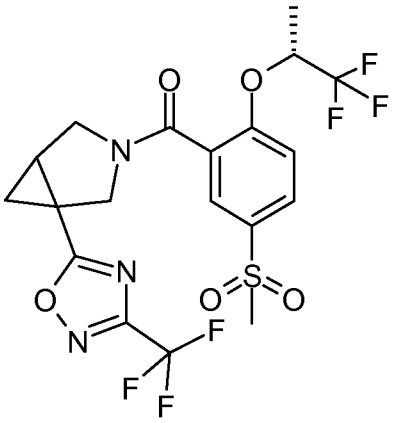
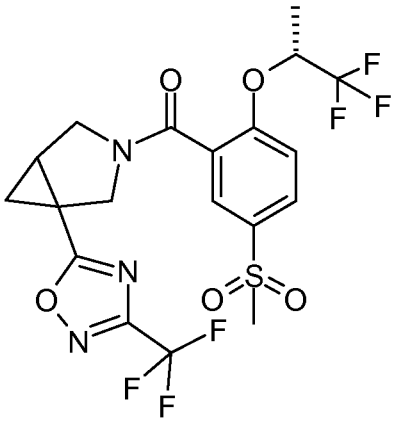
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

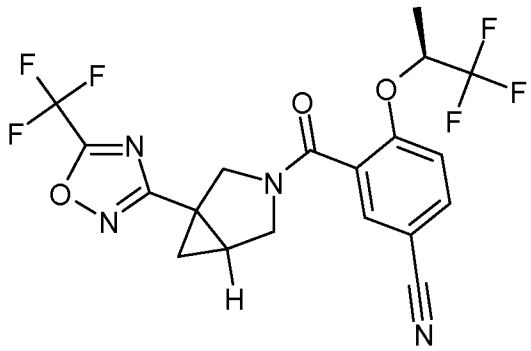
Submitted to separation: 84 mg of Example 37;

Obtained: 36 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 86) and 31 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 87)

Example 86: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 87: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 86	7.362 (Method 9)	7.27	514
Exp. 87	9.002 (Method 9)	7.27	514

Example 88 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (80 mg, 0.31 mmol) and employing example 4j, 97 mg, 0.38 mmol) in the place of example 4a, DIPEA (429 µl, 2.50 mmol) as base and TBTU (151 mg, 0.47 mmol) as coupling agent. Obtained: 32 mg (22%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 12.11 min

MS (ESI pos): m/z = 461 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

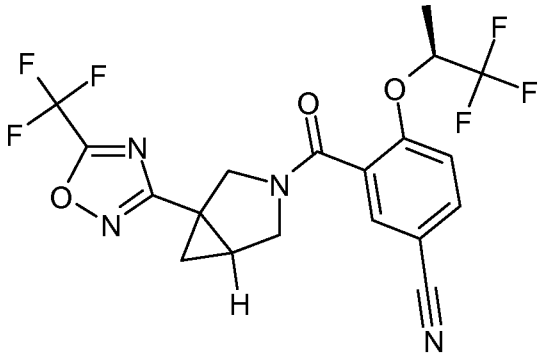
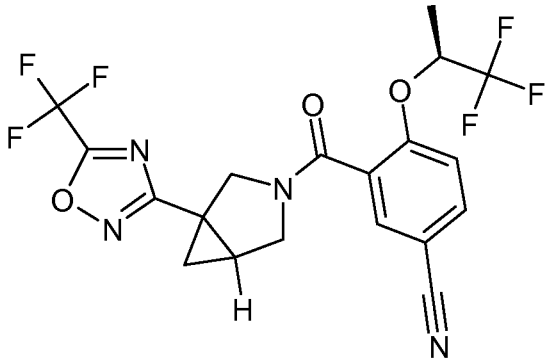
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

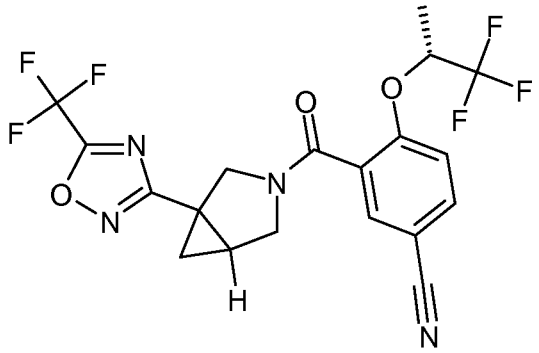
Submitted to separation: 160 mg of Example 88;

Obtained: 55 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 89) and 62 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 90)

Example 89: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 90: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 89	7.300 (Method 20)	8.17	461
Exp. 90	8.356 (Method 20)	8.18	461

Example 91 (diastereomeric mixture)

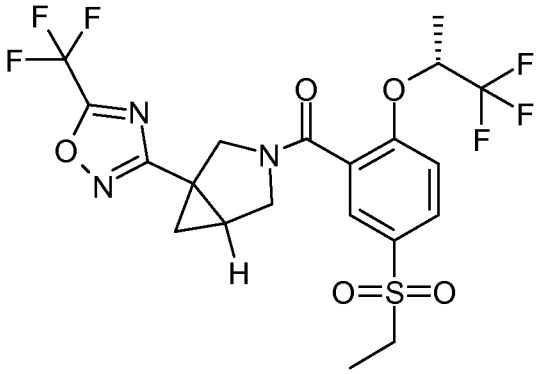


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (80 mg, 0.31 mmol) and employing example 4k (97 mg, 0.38 mmol) in the place of example 4a, DIPEA (429 µl, 2.50 mmol) as base and TBTU (151 mg, 0.47 mmol) as coupling agent. Obtained: 56 mg (39%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 12.12 min

MS (ESI pos): m/z = 461 $(M+H)^+$

Example 92 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (90 mg, 0.35 mmol) and employing example 4l (138 mg, 0.42 mmol) in the place of example 4a, DIPEA (482 µl, 2.82 mmol) as base and TBTU (170 mg, 0.53 mmol) as coupling agent. Obtained: 59 mg (32%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.81 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

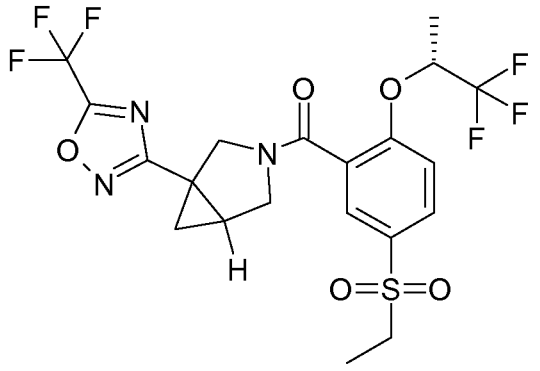
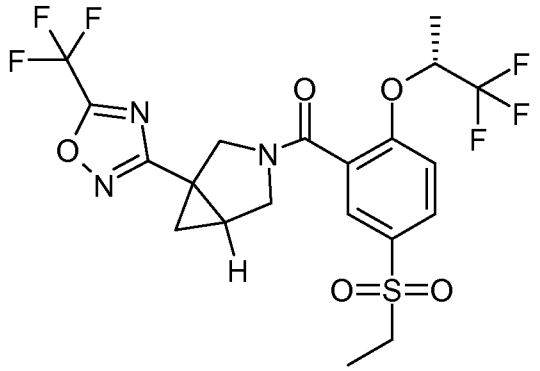
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

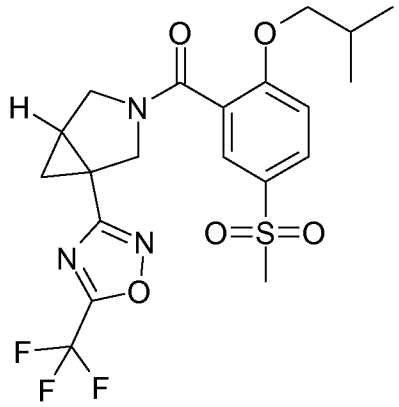
Submitted to separation: 54 mg of Example 92;

Obtained: 25 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 93) and 35 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 94)

Example 93: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 94: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS(Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 93	7.024 (Method 9)	7.75	528
Exp. 94	8.841 (Method 9)	7.75	528

Example 95 (racemic mixture)

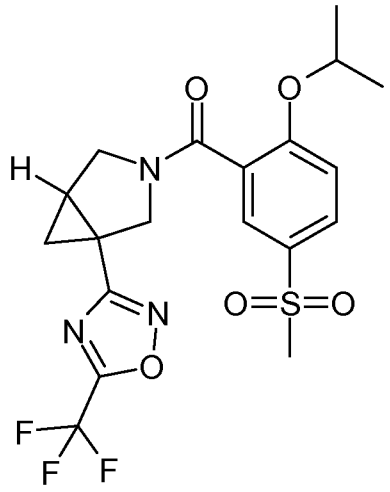


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (70 mg, 0.27 mmol) and employing example 4h (75 mg, 0.27 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 110 mg (85%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.54 min

MS (ESI pos): m/z = 474 $(M+H)^+$

Example 96 (racemic mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (100 mg, 0.39 mmol) and employing example 4f (126 mg, 80% content, 0.39 mmol) in the place of example 4a and DIPEA (204 µl, 1.17 mmol) as base. Obtained: 116 mg (65%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 6.85 min

MS (ESI pos): m/z = 460 $(M+H)^+$

The enantiomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

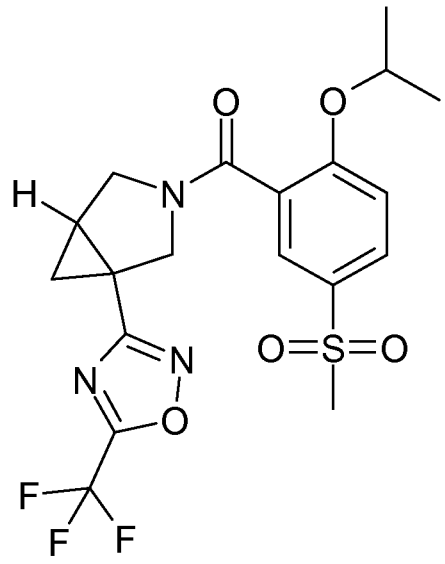
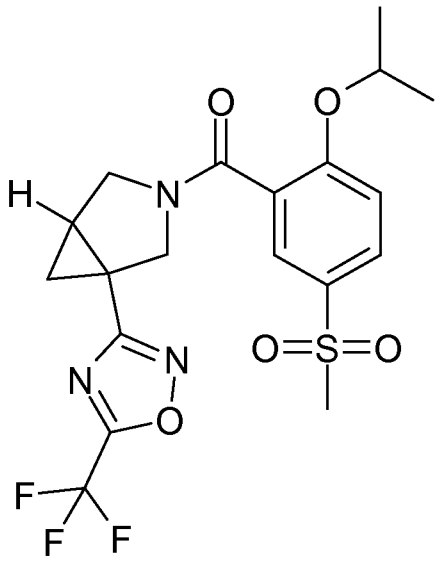
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

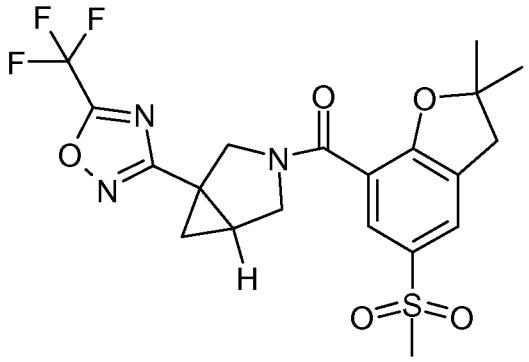
Submitted to separation: 116 mg of Example 96;

Obtained: 46 mg of enantiomer 1 (Exp. 97) and 44 mg of enantiomer 2 (Exp. 98)

Example 97: Enantiomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 98: Enantiomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 97	6.850 (Method 9)	7.02	460
Exp. 98	9.112 (Method 9)	7.03	460

Example 99 (racemic mixture)

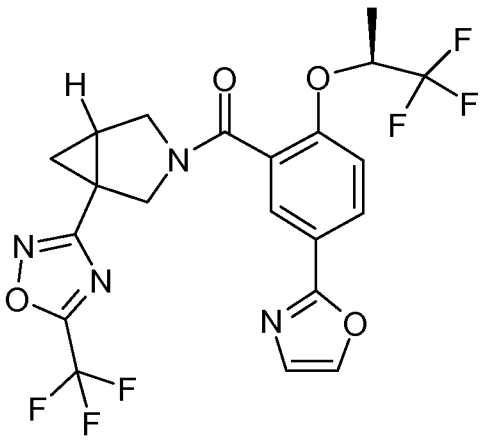


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (80 mg, 0.31 mmol) and employing example 4n (97 mg, 0.38 mmol) in the place of example 4a, DIPEA (429 µl, 2.50 mmol) as base and TBTU (151 mg, 0.47 mmol) as coupling agent. Obtained: 23 mg (16%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.27 min

MS (ESI pos): m/z = 472 $(M+H)^+$

Example 100 (diastereomeric mixture)

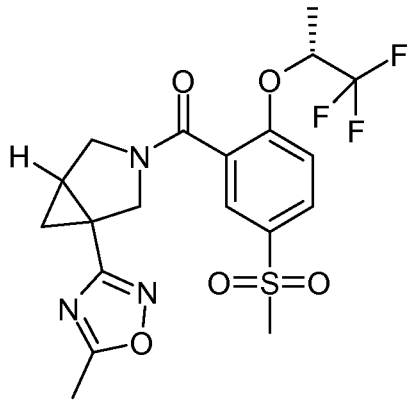


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25k (18 mg, 0.07 mmol) and employing example 4g (20 mg, 0.07 mmol) in the place of example 4a, DIPEA (73 mg, 0.56 mmol) as base and TBTU (29 mg, 0.09 mmol) as coupling agent. Obtained: 12 mg (34%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 8.21 min

MS (ESI pos): m/z = 503 $(M+H)^+$

Example 101 (diastereomeric mixture)

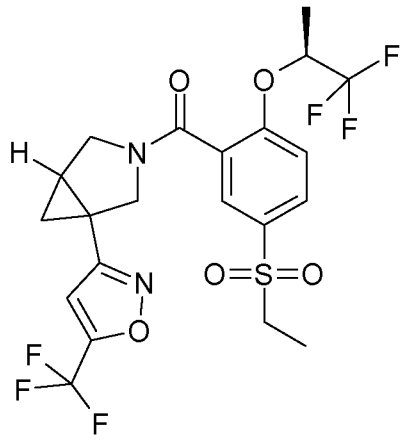


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25m (100 mg, 0.50 mmol) and employing example 4b (207 mg, 75% content, 0.50 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 145 mg (64%).

HPLC-MS (Method 5): R_t = 7.60 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Example 102 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25p (16 mg, 0.46 mmol) and employing example 4e (149 mg, 0.46 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 208 mg (87%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.79 min

MS (ESI pos): m/z = 527 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

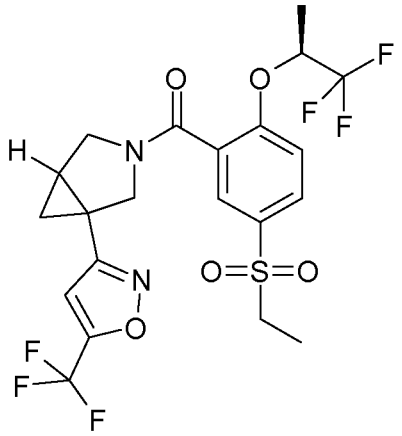
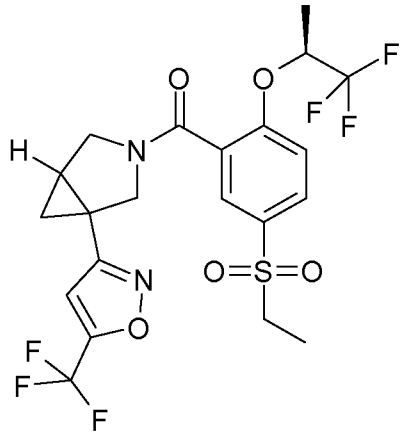
Method for separation:

HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

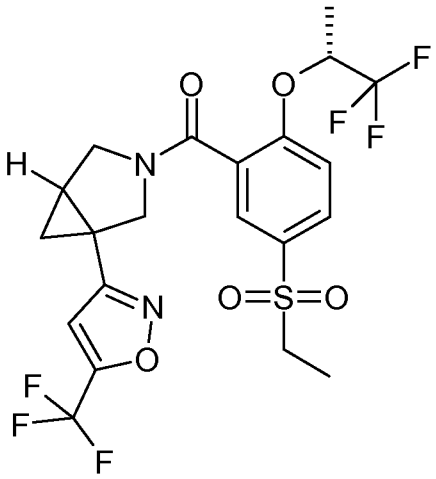
Submitted to separation: 62 mg of Example 102;

Obtained: 20 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 103) and 30 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 104)

Example 103: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 104: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 103	6.574 (Method 9)	6.86	527
Exp. 104	9.550 (Method 9)	6.86	527

Example 105 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25p (70 mg, 0.27 mmol) and employing example 4l (87 mg, 0.27 mmol) in the place of example 4a. Obtained: 71 mg (49%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.82 min

MS (ESI pos): m/z = 527 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

Method for separation:

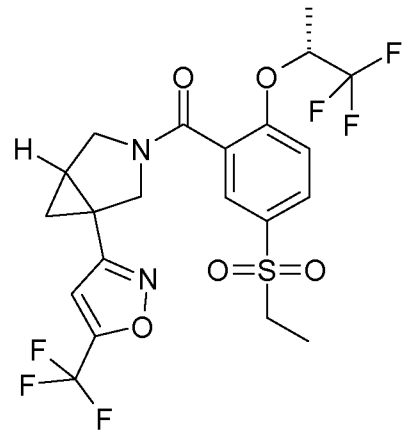
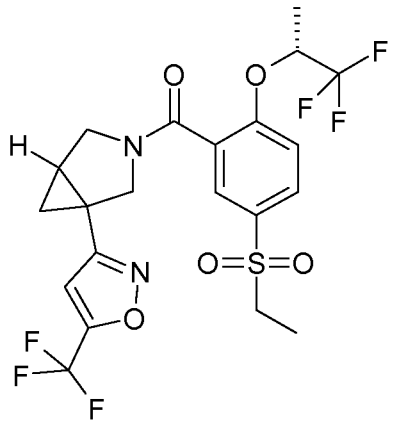
HPLC apparatus type: Agilent 1100; column: Daicel chiralpack OJ-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 80:20; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Submitted to separation: 60 mg of Example 105;

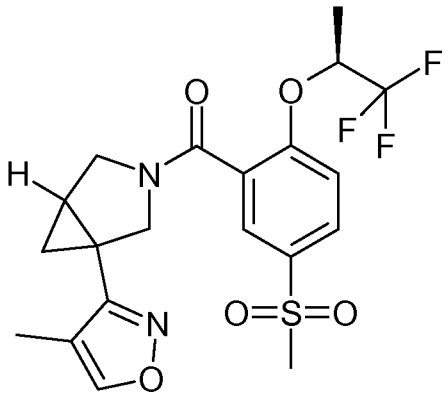
Obtained: 24 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 106) and 27 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 107)

Example 106: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 107: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 106	15.151 (Method 21)	7.78	527
Exp. 107	18.365 (Method 21)	7.77	527

Example 108 (diastereomeric mixture)

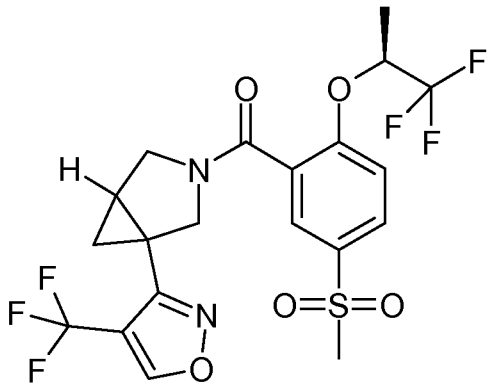


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25u (50 mg, 0.25 mmol) and employing example 4a (78 mg, 0.25 mmol). Obtained: 6 mg (5%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 5.86 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Example 109 (diastereomeric mixture)

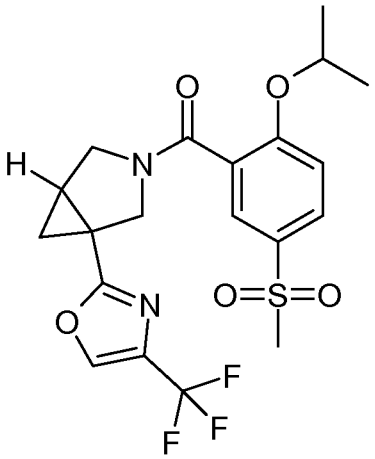


The title compound is prepared in analogy to example 20, starting from example 25v (30 mg, 0.12 mmol) and employing example 4a (37 mg, 0.12 mmol). Obtained: 57 mg (94%).

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.86 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Example 110 (racemic mixture)



TEA (70µL, 0.53 mmol) is added to a suspension of example 25w (90 mg, 0.35 mmol) in anhydrous DCM (4ml); after 30 minutes stirring example 4f (100 mg, 0.39 mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidehydrochloride (74.5 mg, 0.39 mmol) and 1-Hydroxybenzotriazole (4.78 mg, 0.04 mmol) are added and the mixture is stirred over-night. Water is added, phases are separated then the organic layer is washed with 10%

aqueous $NaHCO_3$, dried over phase-separator cartridge and solvent is eliminated under reduced pressure. Crude product is purified by preparative HPLC (stationary phase: Xterra C18 5 µm 30 x 100 mm. Mobile phase: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol) to obtain 71mg (43%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.42 min

MS (APCI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

The enantiomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

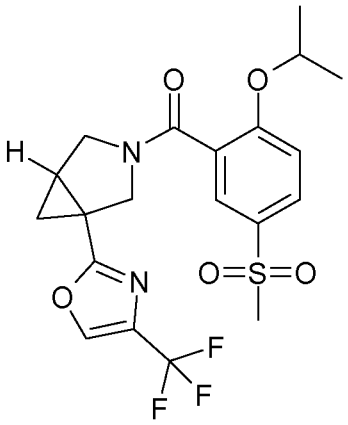
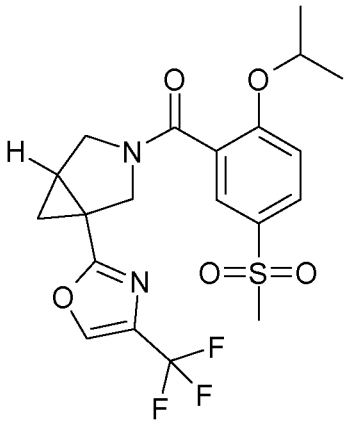
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

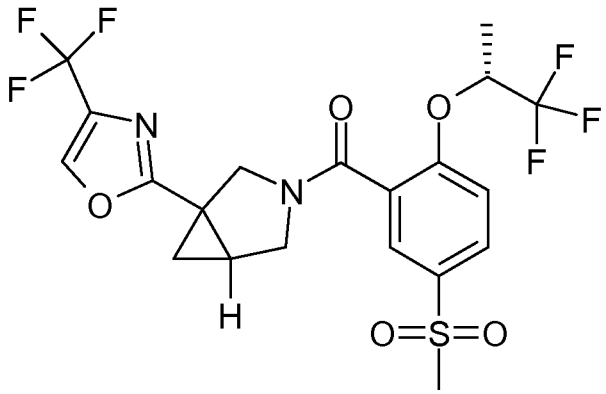
Submitted to separation: 56 mg of Example 110 prepared as described above;

Obtained: 25 mg of enantiomer 1 (Exp. 111) and 24 mg of enantiomer 2 (Exp.112)

Example 111: Enantiomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 112: Enantiomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS(Method 7b): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 111	10.07 (Method 23)	2.74	459
Exp. 112	15.26 (Method 23)	2.76	459

Example 113 (diasteromeric mixture)



Title compound is prepared in analogy to example 110, starting from example 4b (81 mg, 0.26 mmol) in place of example 4f to obtain the title compound (59 mg, 48%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.63 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

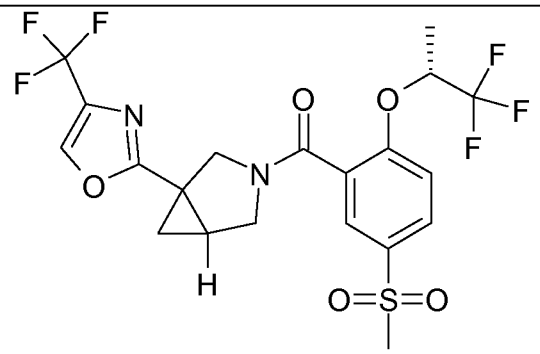
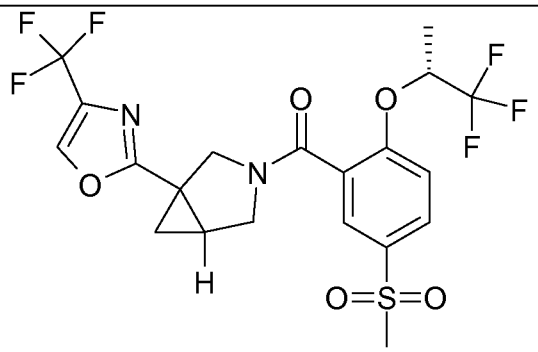
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

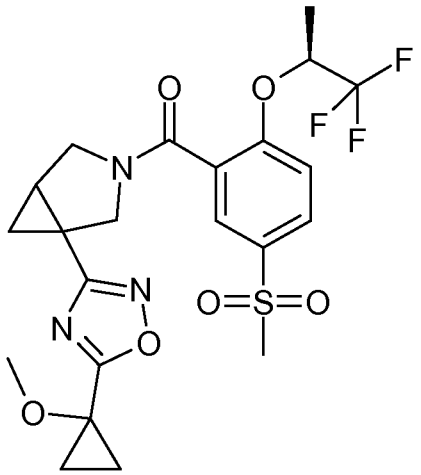
Submitted to separation: 40 mg of Example 113 prepared as described above;

Obtained: 17 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 114) and 19 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.115)

Example 114: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 115: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7b): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 114	17.00 (Method 24)	6.68	513
Exp. 115	21.92 (Method 24)	6.66	513

Example 116 (diasteromeric mixture)



N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidehydrochloride (110 mg, 0.57 mmol) is added to a stirred mixture of example 55a (110 mg, 0.50 mmol), example 4a (159 mg, 0.51

mmol) and 1-Hydroxybenzotriazole (10 mg, 0.07 mmol) in THF/DMF mixture. After stirring 18 hours the mixture is poured in water and extracted with EtOAc. Organic layer is separated, washed with 5% aqueous $NaHCO_3$ solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by Si flash chromatography (Eluent EtOAc/n-Hexane/MeOH 80:20:1) to obtain the title compound (200 mg, 78%).

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.00 min

MS (ESI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

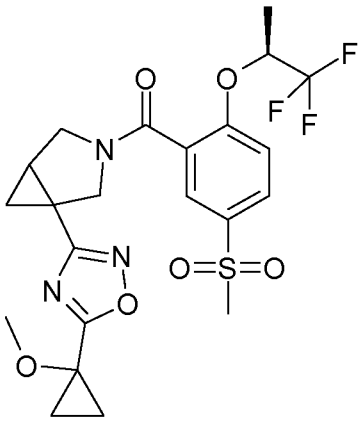
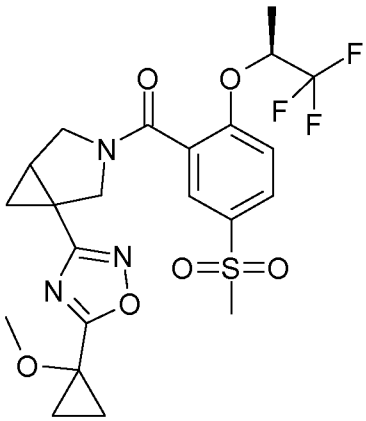
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

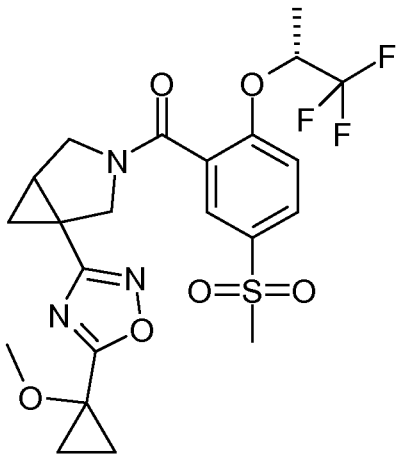
Submitted to separation: 120 mg of Example 116 prepared as described above;

Obtained: 50 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 117) and 54 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.118)

Example 117: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 118: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 117	16.56 (Method 22)	6.08	516
Exp. 118	29.55 (Method 22)	6.08	516

Example 119 (diasteromeric mixture)



Title compound is prepared in analogy to example 116 starting from example 4b (158.7 mg, 0.51 mmol) in place of example 4a to obtain 180 mg (70%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.23 min

MS (APCI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

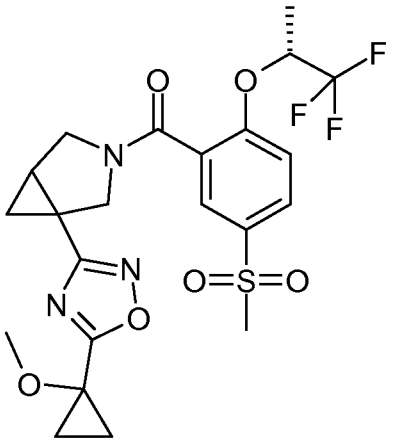
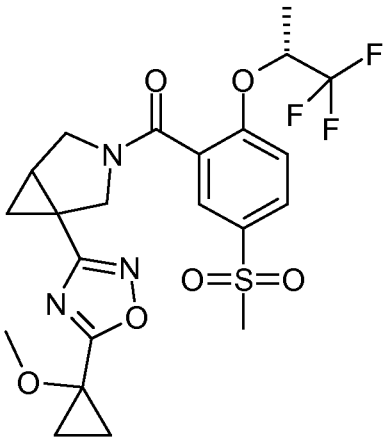
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

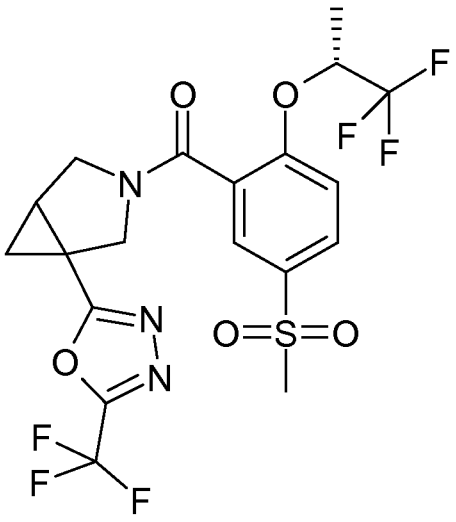
Submitted to separation: 70 mg of Example 119 prepared as described above;

Obtained: 31 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 120) and 29 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.121)

Example 120: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 121: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 120	16.51 (Method 22)	6.08	516
Exp. 121	23.06 (Method 22)	6.08	516

Example 122 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 116 starting from example 55d (90 mg, 0.41 mmol) in place of example 55a and example 4b (131 mg, 0.42 mmol) in place of example 4a and EtOAc/n-Hexane/MeOH 70:30:1 as eluent for the Si-flash chromatography to obtain 150 mg (71%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.20 min

MS (APCI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

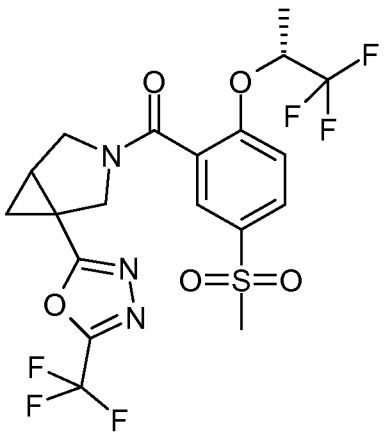
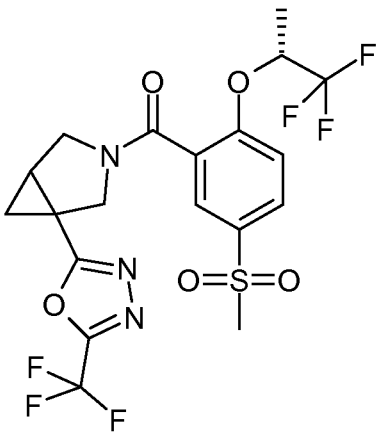
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

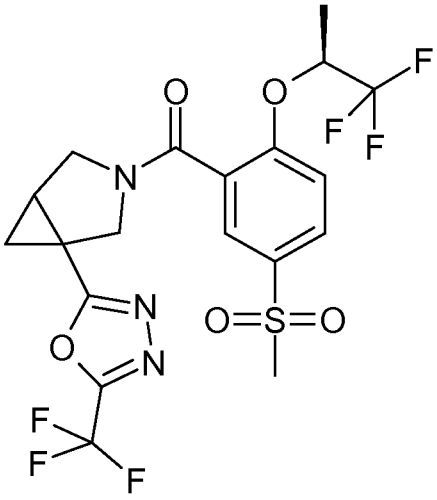
Submitted to separation: 110 mg of Example 122 prepared as described above;

Obtained: 49 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 123) and 50 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.124)

Example 123: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 124: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 123	8.21 (Method 23)	6.35	514
Exp. 124	11.49 (Method 23)	6.33	514

Example 125 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 116 starting from example 55d (90 mg, 0.41 mmol) in place of example 55a and EtOAc/n-Hexane/MeOH 70:30:1 as eluent for the Si-flash chromatography to obtain 140 mg (66%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.22 min

MS (APCI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

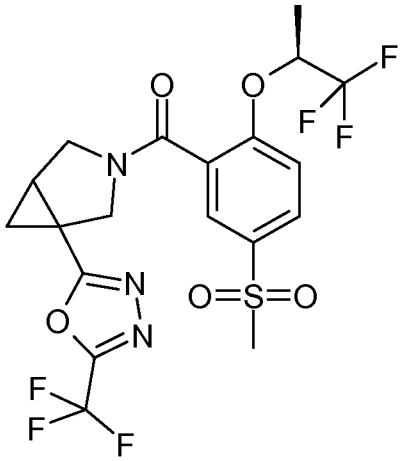
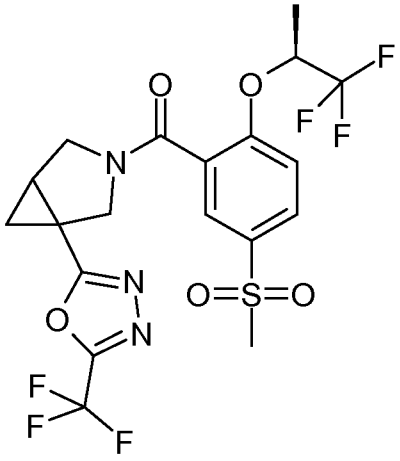
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

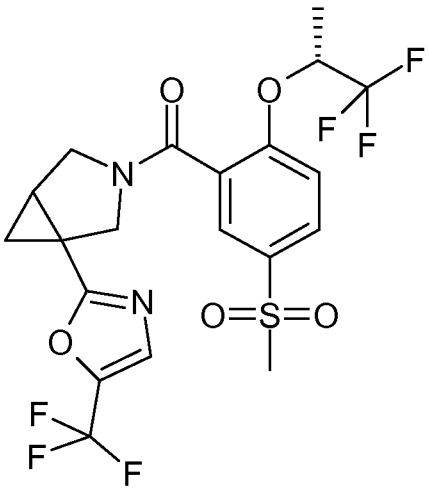
Submitted to separation: 100 mg of Example 125 prepared as described above;

Obtained: 39 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 126) and 45 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 127)

Example 126: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 127: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 126	8.23 (Method 23)	6.43	514
Exp. 127	13.65 (Method 23)	6.40	514

Example 128 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 116 starting from example 55b (50 mg, 0.23 mmol) in place of example 55a, example 4b (73.2 mg, 0.23 mmol) in place of example 4a and EtOAc/n-Hexane/MeOH 70:30:1 as eluent for the Si-flash chromatography to obtain 90 mg (77%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.68 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

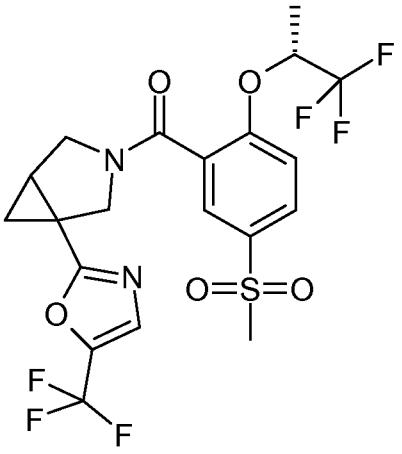
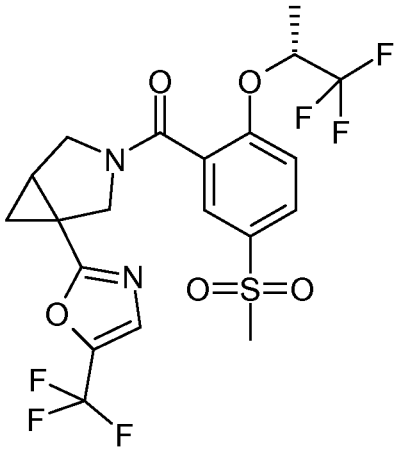
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

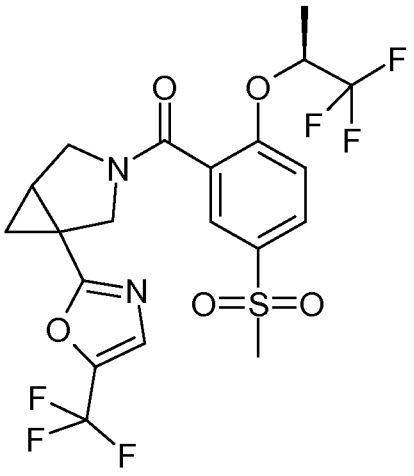
Submitted to separation: 70 mg of Example 128 prepared as described above;

Obtained: 28 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 129) and 24 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 130)

Example 129: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 130: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 129	8.20 (Method 12)	6.69	513
Exp. 130	10.65 (Method 12)	6.69	513

Example 131 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 116 starting from example 55b (50 mg, 0.23 mmol) in place of example 55a and EtOAc/n-Hexane/MeOH 70:30:1 as eluent for the Si-flash chromatography to obtain 75 mg (64%) of product.

HPLC-MS (Method 2): R_t = 1.14 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

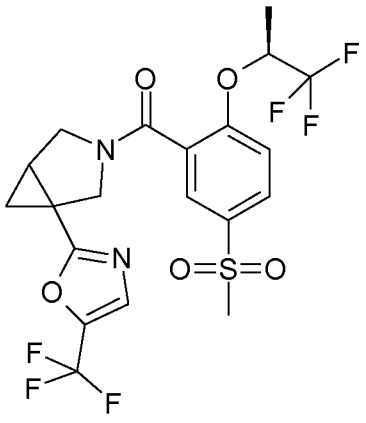
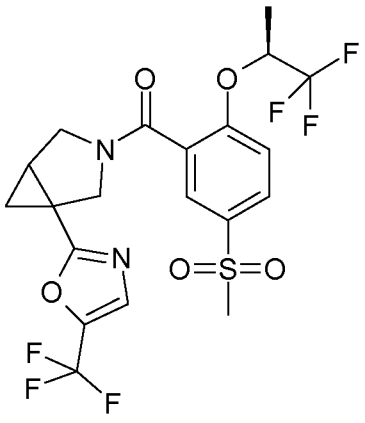
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 80:20; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

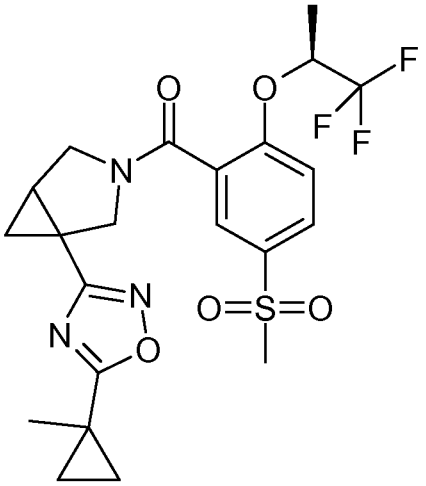
Submitted to separation: 75 mg of Example 131 prepared as described above;

Obtained: 32 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 132) and 30 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 133)

Example 132: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 133: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS(Method 7a): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 132	15.50 (Method 22)	6.69	513
Exp. 133	22.28 (Method 22)	6.69	513

Example 134 (diasteromeric mixture)

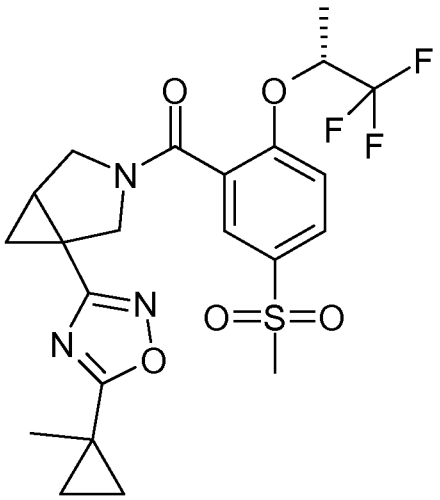


DIPEA (0.15 ml, 0.88 mmol) is added to a stirred solution of example 55c (90 mg, 0.37 mmol) and example 4a (140 mg, 0.45 mmol) in DMF; after 10 minutes HATU (190 mg, 0.50 mmol) is added and the reaction is stirred for 18 hours. The reaction mixture is poured into water and extracted with EtOAc, organic layer is separated, washed with 5% $NaHCO_3$ aqueous solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by flash chromatography using EtOAc/n-Hexane/MeOH 60:40:1 as eluent to obtain the title compound (130 mg, 70%)

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.19 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Example 135 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 134 starting from example 4b (140 mg, 0.45 mmol) in place of example 4a to obtain 140 mg (76%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.17 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Example 136 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and Example 137 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The mixture of the title compounds is prepared in analogy to example 110, starting from example 4a (81mg, 0.26 mmol) in place of example 4f and example 25w (60 mg, 0.24 mmol) to obtain the title compound (45 mg, 37%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.63 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

The diasteromers are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

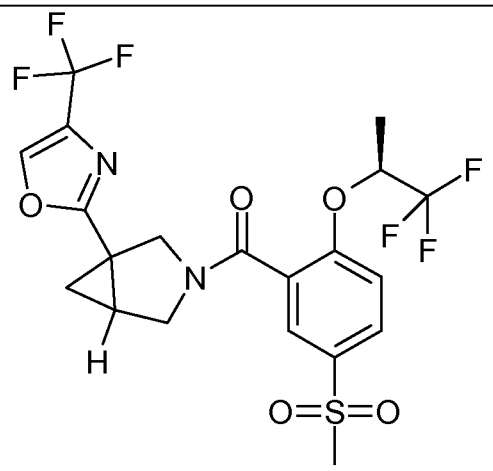
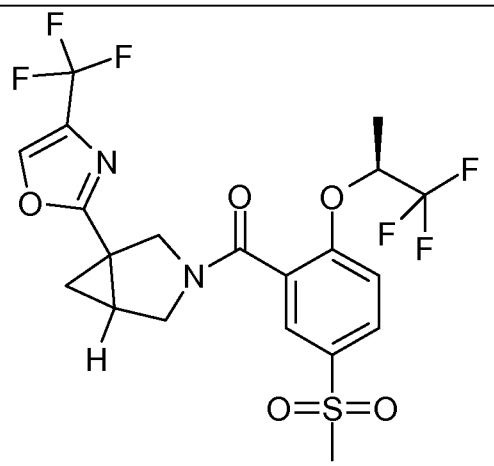
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

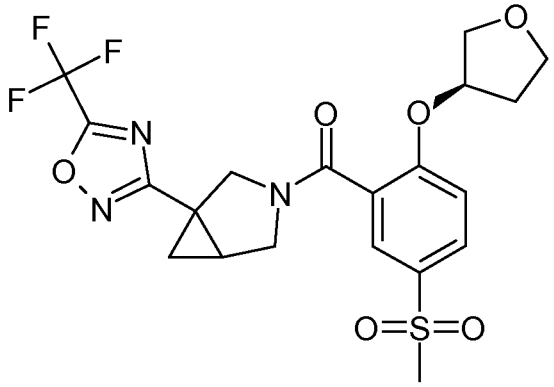
Submitted to separation: 38 mg of diastereomeric mixture prepared as described above;

Obtained: 17 mg of Diastereoisomer 1 (Exp.136) and 18 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.137)

Example 136: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 137: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 136	10.94 (Method 24)	6.64	513
Exp. 137	19.70 (Method 24)	6.64	513

Example 138 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4m (121.0 mg, 0.42 mmol) in place of example 4a, example 25k (80.0 mg, 0.31 mmol) in place of example 25a and DIPEA (0.18 ml, 1.06 mmol) in place of TEA to obtain 118 mg (77%) of product.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 10.15 min

MS (ESI pos): m/z = 488 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

Method for separation:

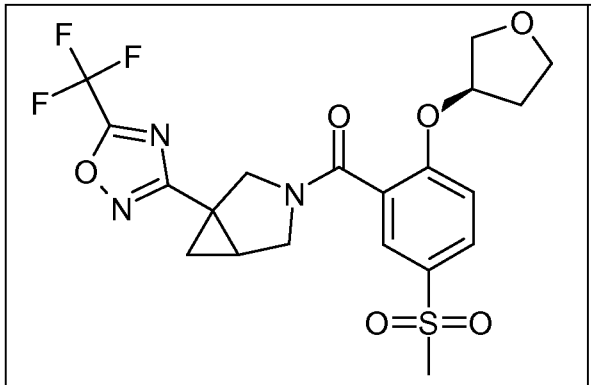
HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

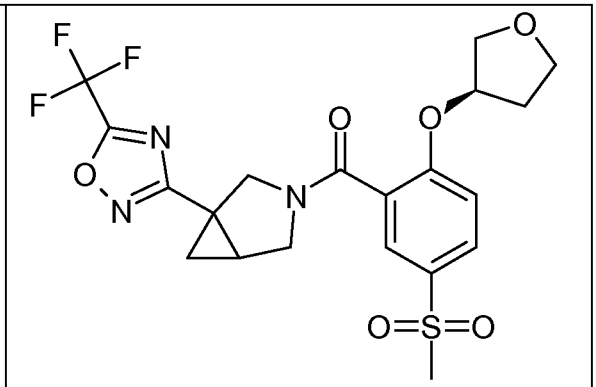
Example of separation by chiral HPLC:

Submitted to separation: 110 mg of Example 138 prepared as described above;

Obtained: 53 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 139) and 54 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 140)

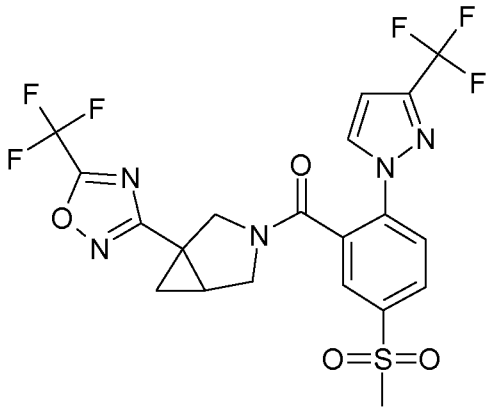
Example 139: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 140: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead





Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 139	10.38 (Method 12)	5.97	488
Exp. 140	13.32 (Method 12)	5.97	488

Example 141 (racemic mixture)



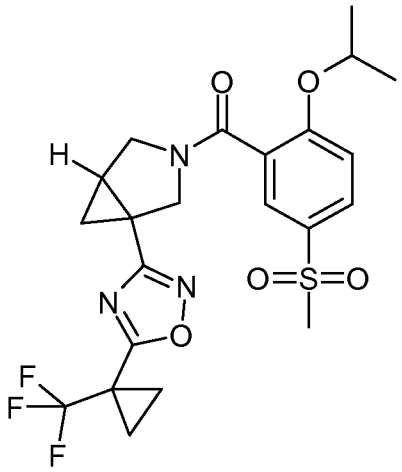
Potassium tert-butoxide (44.2 mg, 0.39 mmol) is added, under nitrogen atmosphere, to a solution of example 56a (150 mg, 0.36 mmol) and 1-(3-trifluoromethyl)pyrazole (58.4 mg, 0.43 mmol) in anhydrous THF (2 ml) then the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. Solvent is concentrated under reduced pressure then the residue is partitioned between DCM and 10% citric acid aqueous solution, organic layer is separated over a phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure.

The cude is purified by RP-flash chromatography using ACN/water 20-100% as eluent to obtain the title product (87 mg, 45%)

HPLC-MS (Method 7): R_t = 7.88 min

MS (ESI pos): m/z = 536 $(M+H)^+$

Example 142 (single enantiomer, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)



The title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 25x (54 mg, 0.18 mmol) in place of example 25a, example 4f (65 mg, content 80%, 0.20 mmol) in place of example 4a and 10-100% EtOAc/Cyclohexane as purification eluent to obtain 60 mg (66%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.21 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Example 143 (diastereoisomer 1, unknown absolute stereochemistry at bridgehead) and example 144 (diastereoisomer 2, unknown absolute stereochemistry at bridgehead)

The mixture of the title compounds is prepared in analogy to example 20 starting from example 4a (75.0 mg, 0.24 mmol), example 25y (55.0 mg, 0.24 mmol) in place of example 25a and DIPEA (0.21 ml, 1.20 mmol) in place of TEA to obtain 85 mg (content 88%, 64%) of product.

The diasteromers are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

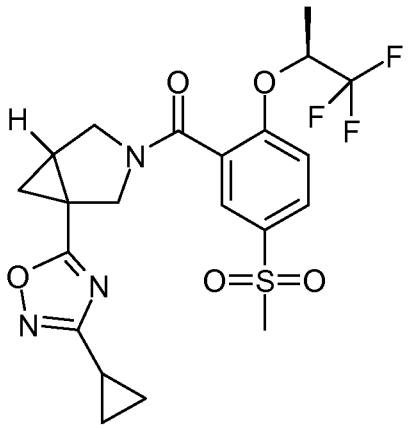
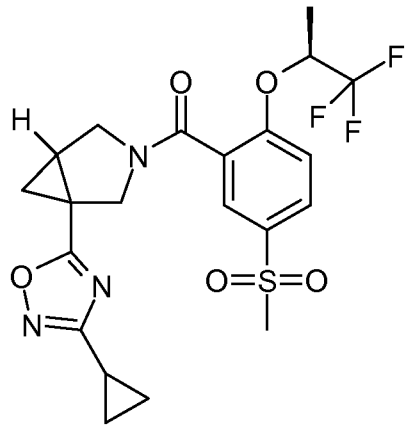
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 70:30; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

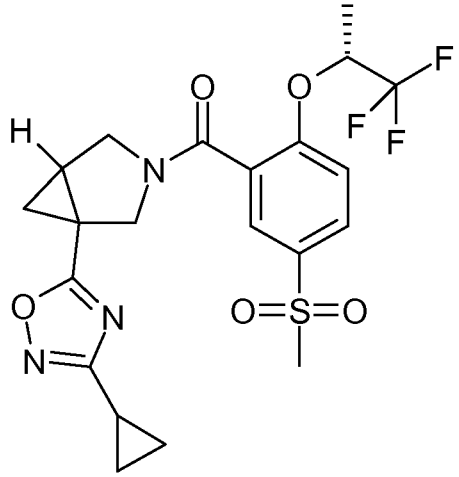
Submitted to separation: 85 mg of the diasteromeric mixture prepared as described above;

Obtained: 28 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 143) and 34 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 144)

Example 143: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 144: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 143	10.95 (Method 12)	6.52	486
Exp. 144	13.35 (Method 12)	6.52	486

Example 145 (diastereomeric mixture)

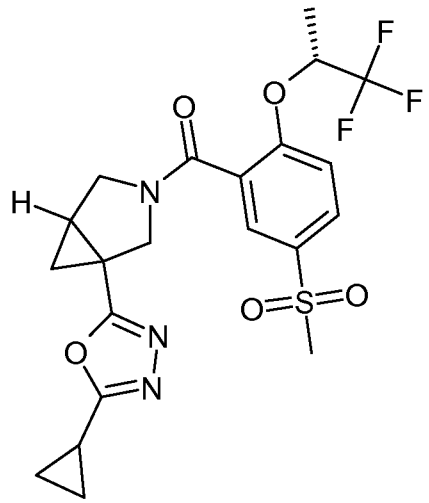


The title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4b (75.0 mg, 0.24 mmol) in place of example 4a, example 25y (55.0 mg, 0.24 mmol) in place of example 25a and DIPEA (0.21 ml, 1.20 mmol) in place of TEA to obtain 68 mg (58%) of product.

HPLC-MS (Method 7): R_t = 6.58 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Example 146 (diasteromeric mixture)



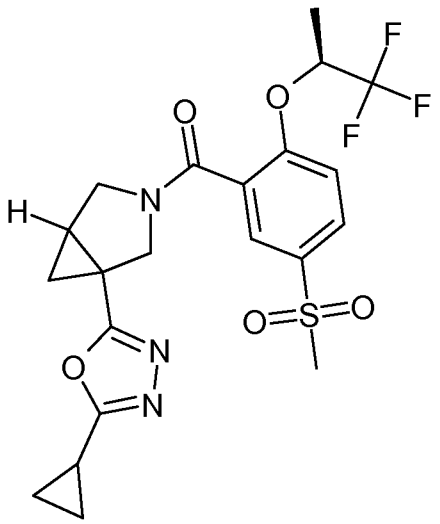
HATU (109 mg, 0.29 mmol) and DIPEA (49 µl, 0.29 mmol) are added into a solution of example 4b (90 mg, 0.29 mmol) in 3ml of anhydrous DMF and the reaction mixture is

stirred for 30 minutes; example 55e (50 mg, 0.26 mmol) dissolved into 3ml of anhydrous DMF is added and the resulting mixture is stirred overnight. EtOAc and water are added, phases are separated then the organic layer is washed with 0.5M HCl, 10% aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over a phase-separator cartridge and concentrated under reduced pressure. Residue is purified by Si flash chromatography (eluent 20-100% EtOAc/cyclohexane) to furnish the title compound (36.5 mg, 29%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 5.28 min

MS (APCI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Example 147 (diasteromeric mixture)

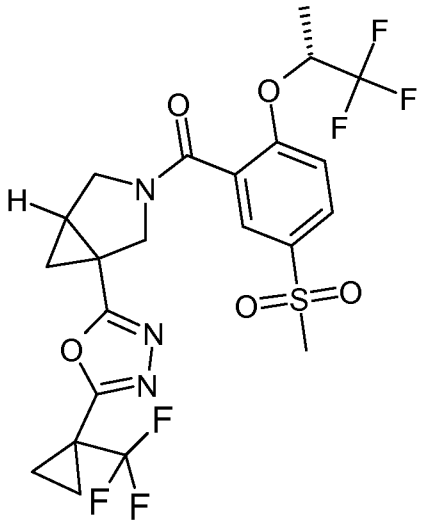


The title compound is prepared in analogy to example 146, starting from example 4a (90 mg, 0.29 mmol) in place of example 4b to obtain 41 mg of product (32%)

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 5.28 min

MS (APCI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Example 148 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 146, starting from example 4b (80 mg, 0.28 mmol), example 55f (83 mg, 0.28mmol) in place of example 55e, DIPEA (0.096 ml, 0.56 mmol), HATU (107 mg, 0.28 mmol) to obtain 102 mg of product (72%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.05 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

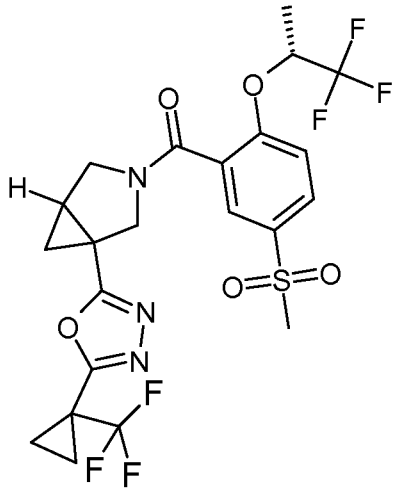
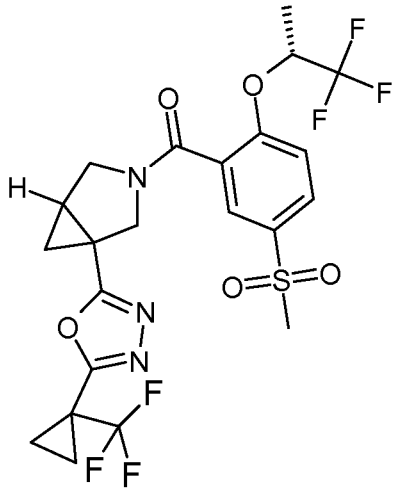
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

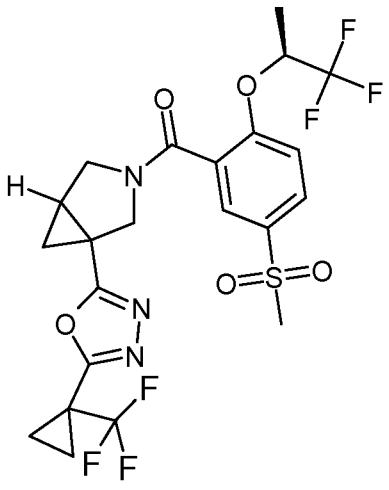
Submitted to separation: 75 mg of Example 148 prepared as described above;

Obtained: 33 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 149) and 35 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.150)

Example 149: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 150: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 149	20.50 (Method 22)	6.17	554
Exp. 150	24.51 (Method 22	6.17	554

Example 151 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 148, starting from example 4a (80 mg, 0.28 mmol) in place of example 4b to obtain 100 mg of product (71%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.03 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

The diastereoisomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

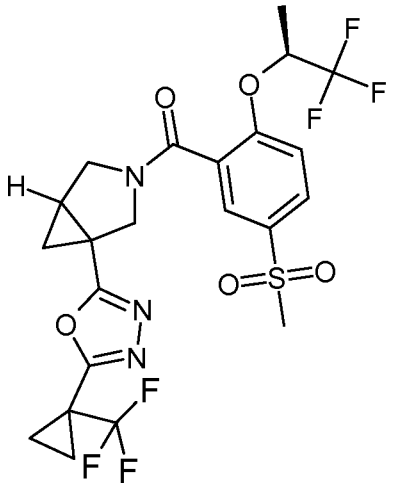
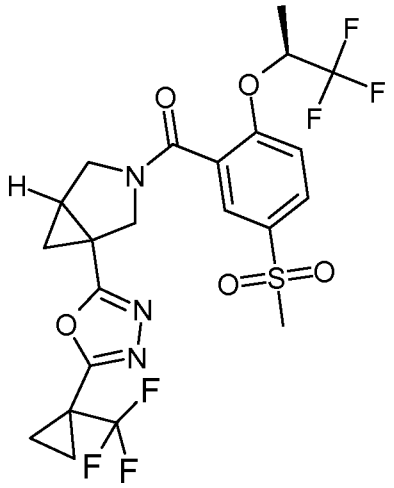
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

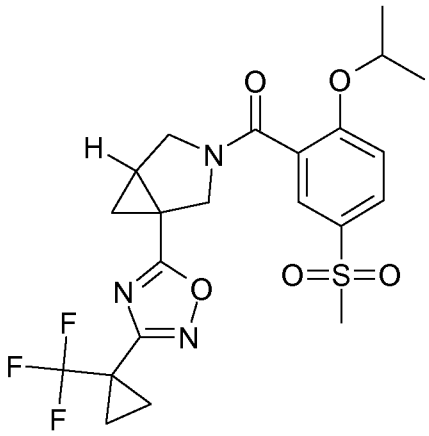
Submitted to separation: 75 mg of Example 151 prepared as described above;

Obtained: 30 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 152) and 34 mg of Diastereoisomer 2 (Exp.153)

Example 152: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 153: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 152	19.00 (Method 22)	11.03	554
Exp. 153	33.02 (Method 22)	11.03	554

Example 154 (racemic mixture)

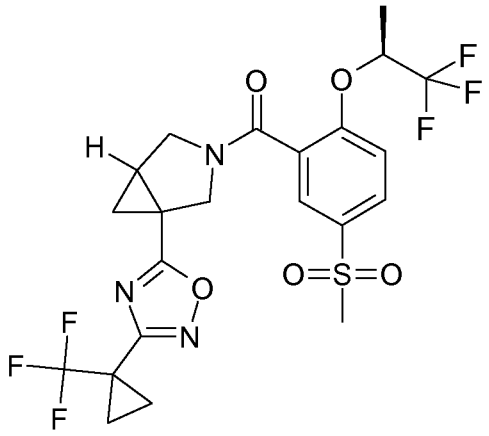


Title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4f (58 mg, 0.22 mmol) in place of example 4a, example 25z (63 mg, 0.21 mmol) in place of example 25a and anhydrous ACN (2 ml) in place of DMF. The crude is purified by RP-flash chromatography using 20-100% ACN/water as eluent then by Si-flash chromatography using 20-100% EtOAc/Cyclohexan as eluent to obtain 15 mg (14%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.50 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Example 155 (diasteromeric mixture)

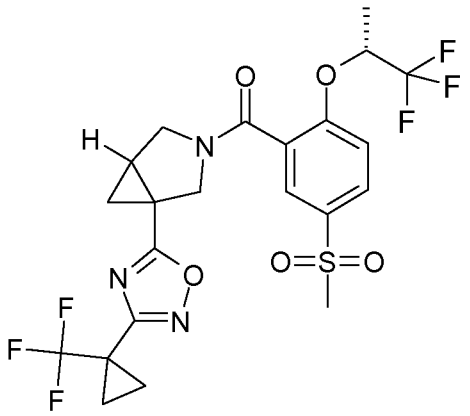


Title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4a (70 mg, 0.22 mmol), example 25z (63 mg, 0.21 mmol) in place of example 25a and anhydrous ACN (2 ml) in place of DMF. The crude is purified by RP-flash chromatography using 20-100% ACN/water as eluent then by Si-flash chromatography using 20-100% EtOAc/Cyclohexan as eluent to obtain 30 mg (25%) of product.

HPLC-MS (Method 6): R_t = 11.91 min

MS (ESI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Example 156 (diasteromeric mixture)



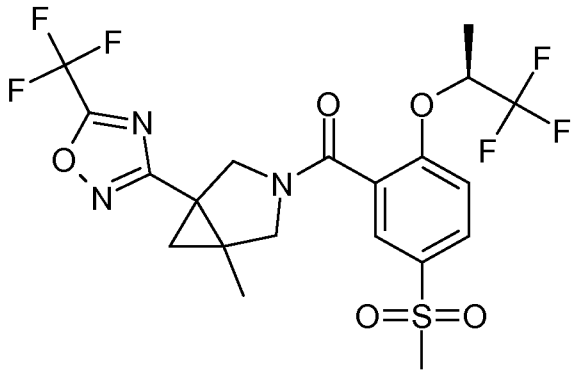
Title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4b (70mg, 0.22 mmol) in place of example 4a, example 25z (63 mg, 0.21 mmol) in place of example 25a and anhydrous ACN (2ml) in place of DMF. The crude is purified by RP-flash chro-

matography using 20-100% ACN/water as eluent then by Si-flash chromatography using 20-100% EtOAc/Cyclohexan as eluent to obtain 26 mg (22%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.67 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Example 157 (diasteromeric mixture)



The title compound is prepared in analogy to example 20 starting from example 4a (110 mg, 0.35 mmol), example 55g (79 mg, 0.29 mmol) in place of example 25a, DIPEA (153 µl, 0.88 mmol) in place of TEA and purifying by RP-flash chromatography using 20-100% ACN/water as eluent to obtain 115 mg (74%) of product.

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 7.07 min

MS (APCI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

The diasteromers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

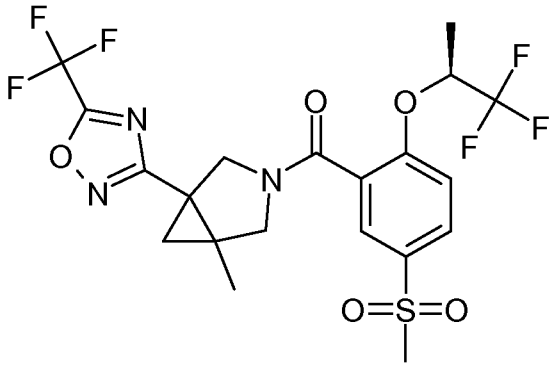
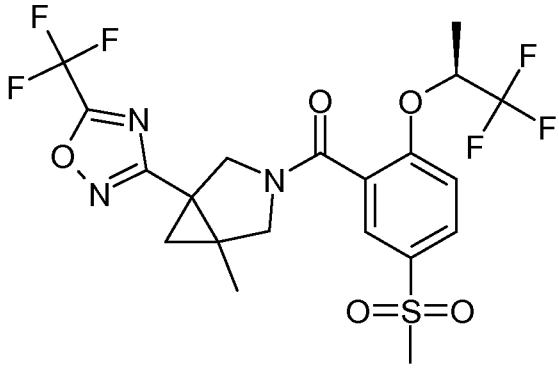
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/IPA 75:25; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

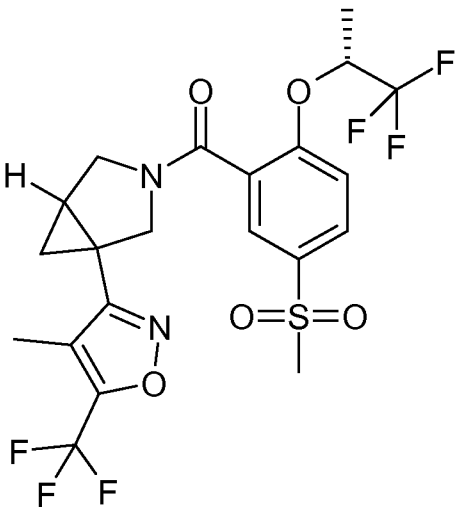
Submitted to separation: 110 mg of Example 157 prepared as described above;

Obtained: 50 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 158) and 53 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 159)

Example 158: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 159: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 158	7.43 (Method 11)	7.89	528
Exp. 159	7.46 (Method 11)	7.86	528

Example 160 (diastereomeric mixture)



The title compound is prepared as described for example 20, starting from example 25za (22 mg, 0.08 mmol) in place of example 25a and example 4b (25.6 mg, 0.08 mmol) in place of example 4a to obtain 4.5 mg (10 %).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.88 min

MS (APCI): m/z = 527 $(M+H)^+$

The diastereomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

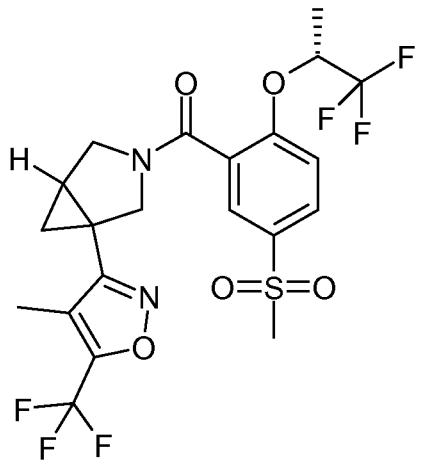
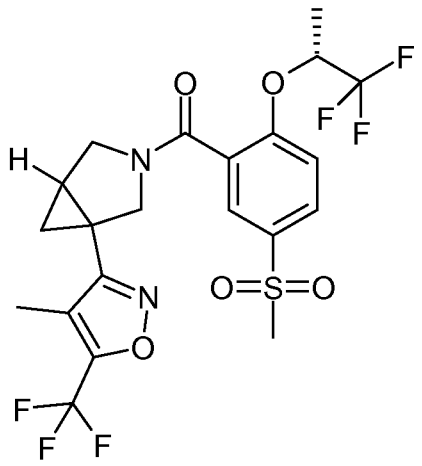
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 85:15; flow rate: 15 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 210 nm

Example of separation by chiral HPLC:

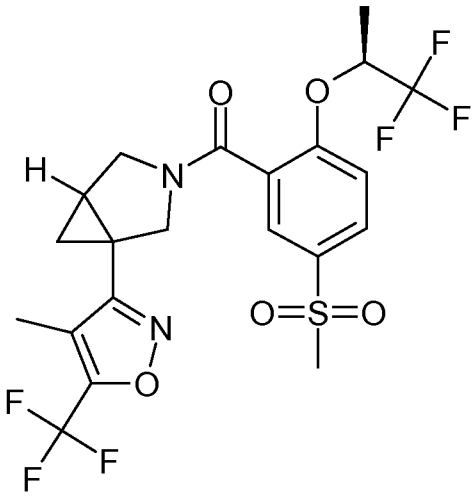
Submitted to separation: 60 mg of example 160 prepared as described above;

Obtained: 19 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 161) and 17 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 162)

Example 161: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 162: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 161	19.58 (Method 20)	6.82	527
Exp. 162	24.15 (Method 20)	6.82	527

Example 163 (diastereomeric mixture)



HATU (100 mg, 0.26 mmol) and DIPEA (120 µl, 0.69 mmol) are added into a solution of example 4a (80 mg, 0.26 mmol) in 3ml of anhydrous ACN and the reaction mixture is stirred for 15 minutes; example 25za (62 mg, 0.23 mmol) is added and the resulting mixture is stirred overnight. The reaction mixture is filtered over basic alumina pad , concentrated under reduced pressureand purified by Si flash chromatography (eluent 0-100% EtOAc/cyclohexane) then by RP flash chromatography (eluent 20-100 ACN/water) to furnish the title compound (63.8 mg, 53%).

HPLC-MS (Method 7a): R_t = 6.80 min

MS (APCI): m/z = 527 $(M+H)^+$

The diastereomers of the title compound are separated by HPLC using a chiral stationary phase.

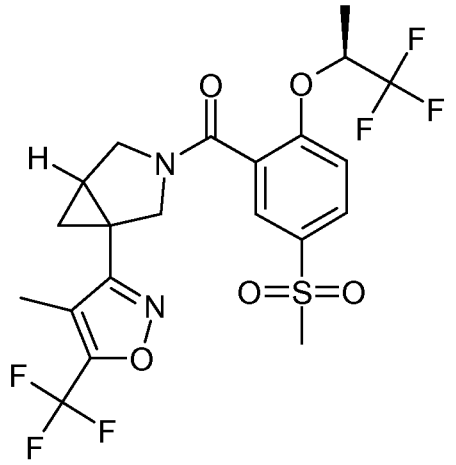
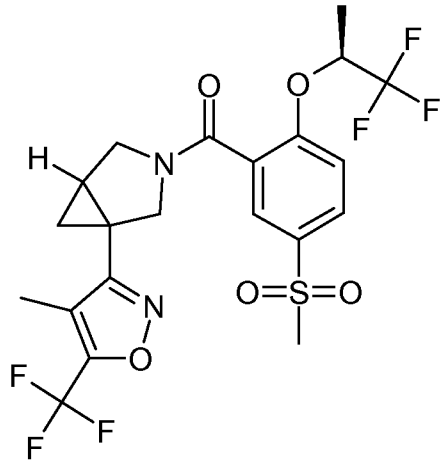
Method for separation:

HPLC apparatus type: Waters 600 Pump; column: Daicel Chiralpack IA, 5.0 µm, 250 mm x 20 mm; method: eluent hexane/ IPA 85:15; flow rate: 12 mL/min, Temperature: 25°C; UV Detection: 230 nm

Example of separation by chiral HPLC:

Submitted to separation: 54 mg of Example 163 prepared as described above;

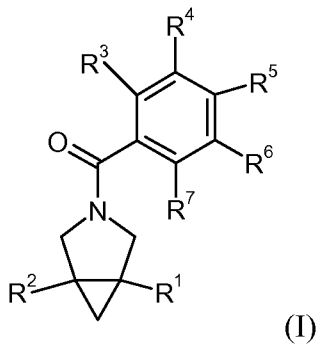
Obtained: 24 mg of Diastereoisomer 1 (Exp. 164) and 26 mg of Diastereoisomer 2 (Exp. 165)

Example 164: Diastereoisomer 1 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead	Example 165: Diastereoisomer 2 Unknown absolute stereochemistry at bridgehead
	

Example	Chiral HPLC R_t [min]	HPLC-MS (Method 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 164	22.45 (Method 25)	6.95	527
Exp. 165	30.04 (Method 25)	6.95	527

CLAIMS

1. A compound of general formula (I) or a salt thereof



(I)

wherein

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group of

a) 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl, having 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from the group of O, N and S(O)r,

b) 5 or 6 membered moncyclic partially saturated heterocycloalkyl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and S(O)r, and

c) 9 or 10 membered bicyclic heteroaryl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_r$,

wherein **r** is 0, 1 or 2;

wherein each of said groups a), b) and c) is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, C_{3-6}-cycloalkyl- and C_{3-6}-cycloalkyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-CO-, C_{3-6}-cycloalkyl- and C_{3-6}-cycloalkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, C_{1-4}-alkyl-CO-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-CO- or C_{3-6}-cycloalkyl-O- substituents may be substituted by 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN;

$\mathbf{R^2}$ is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O-, -CN and C_{3-6}-cycloalkyl-,

wherein each of said C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and -CN;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, C_{3-6}-cycloalkyl-O-, morpholino, pyrazolyl and a 4 to 7 membered, monocyclic heterocycloalkyl-O- with 1 oxygen atom as ring member and optionally 1 or 2 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_s$ with **s** = 0,1 or 2, ,

wherein said C_{1-6}-alkyl-O- and said C_{3-6}-cycloalkyl-O- may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{1-6}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-O-;

$\mathbf{R^4}$ is hydrogen;

or $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a 4, 5 or 6 membered, monocyclic, partially saturated heterocycloalkyl or a heteroaryl each of which having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_s$ with **s** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 ring oxygen atom that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);
wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{3-6}-cycloalkyl-, C_{1-6}-alkyl-O-, C_{3-6}-cycloalkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O- and tetrahydropyranyl-O-;

$\mathbf{R^5}$ is hydrogen;

$\mathbf{R^6}$ is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{3-6}-cycloalkyl-SO_2- and -CN;

$\mathbf{R^7}$ is hydrogen;

or one of the pairs a) $\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ or b) $\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^5}$ form together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound, a 5 or 6 membered, partially saturated monocyclic heterocycloalkyl group having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_u$ with **u** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 -SO_2- member that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^6 is attached to in general formula (I),
wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, C_{1-4}-alkyl-, C_{1-6}-alkyl-O- and C_{3-6}-cycloalkyl-O-;

or one of the pairs a) $\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ or b) $\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^5}$ form together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound a partially saturated monocyclic heterocycloalkyl group having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N and $S(O)_u$ with **u** = 0, 1 or 2, wherein there must be 1 -SO_2- member that is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^6 is attached to in general formula (I), wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F and -C_{1-4}-alkyl-.

2. A compound according to claim 1, wherein

R^1 is a 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl, having 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from the group of O, N or S,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopropyl-O- and cyclobutyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, cyclopropyl- , cyclobutyl, cyclopropyl-O- or cyclobutyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F and –CN;

R^2 is selected from the group of hydrogen, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, -CN and cyclopropyl-,
wherein each of said groups may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F and -CN;

R^{3}is as is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O- wherein said C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, C_{1-4}-alkyl- and C_{1-6}-alkyl-O-;

R^4 is hydrogen;

or $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a 4, 5 or 6 membered, monocyclic, partially saturated heterocycloalkyl group having 1 or 2 oxygen atoms, wherein 1 ring oxygen atom is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein said heterocycloalkyl group may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-3}-alkyl-, cyclopropyl-, C_{1-3}-alkyl-O- and cyclopropyl-O-;

$\mathbf{R^5}$ is hydrogen;

$\mathbf{R^6}$ is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{3-6}-cycloalkyl-SO_2- and -CN;

$\mathbf{R^7}$ is hydrogen.

3. A compound according to claim 1, wherein

$\mathbf{R^1}$ is a 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazoyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl- and cyclopropyl-O- and in case it is a substituent of a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN;

R^2 is selected from the group of hydrogen, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, -CN and cyclopropyl-,
wherein each of said groups may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and -CN;

R^3 is as is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O- wherein said C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-4}-alkyl-, and C_{1-6}-alkyl-O-;

R^4 is hydrogen;
or **R^3** and **R^4** together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, wherein 1 oxygen atom is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein said oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, C_{1-3}-alkyl-, cyclopropyl-, C_{1-3}-alkyl-O and cyclopropyl-O-;

R^5 is hydrogen;

$\mathbf{R^6}$ is selected from the group of hydrogen, C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{3-6}-cycloalkyl-SO_2- and -CN;

$\mathbf{R^7}$ is hydrogen.

4. A compound according to claim 1, wherein

$\mathbf{R^1}$ is a 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of

C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl-, cyclopropyl-O- and in case it is a substituent of a nitrogen ring atom is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F and –CN;

$\mathbf{R^2}$ is hydrogen or methyl;

$\mathbf{R^3}$ is as is selected from the group of C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O- wherein said C_{1-6}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O- may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, C_{1-4}-alkyl- and C_{1-6}-alkyl-O-;

$\mathbf{R^4}$ is hydrogen;

or $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the ring atoms of the phenyl group to which they are bound may form a oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, wherein 1 oxygen atom is directly attached to the ring carbon atom of said phenyl group to which R^3 is attached to in general formula (I);

wherein said oxetan-, tetrahydrofuran-, tetrahydropyran- or dioxolan-group, may be optionally substituted with 1, 2, 3 or more substituents independently selected from the group of fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, C_{1-3}-alkyl-, cyclopropyl-, C_{1-3}-alkyl-O- and cyclopropyl-O-;

$\mathbf{R^5}$ is hydrogen;

$\mathbf{R^6}$ is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-SO_2- and -CN;

$\mathbf{R^7}$ is hydrogen.

5. A compound according to claim 1, wherein

$\mathbf{R^1}$ is a 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl-, cyclopropyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN;

R^2 is hydrogen or methyl;

R^3 is selected from the group of C_{1-3}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-wherein said C_{1-3}-alkyl-O-, oxetanyl-O-, tetrahydrofuranyl-O-, tetrahydropyranyl-O-may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group of fluoro and $-CF_3$;

R^4 is hydrogen;

R^5 is hydrogen;

R^6 is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-SO_2- and -CN;

R^7 is hydrogen.

6. A compound according to claim 1, wherein

R^1 is a 5 or 6 membered moncyclic heteroaryl being selected from the group of oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl,

wherein said heteroaryl is optionally substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, cyclopropyl-, cyclopropyl-O- and in case a substituent is attached to a nitrogen ring atom said substituent is selected from the group of C_{1-2}-alkyl- and C_{1-2}-alkyl-CO-,

and wherein each of said C_{1-2}-alkyl-, C_{1-2}-alkyl-O-, C_{1-2}-alkyl-CO-, cyclopropyl- or cyclopropyl-O- substituents may be substituted with 1 or more substituents independently selected from the group of fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ and –CN;

R^2 is hydrogen;

R^3 is selected from the group of R-1,1,1-trifluoro-2-ethoxy and S-1,1,1-trifluoro-2-ethoxy;

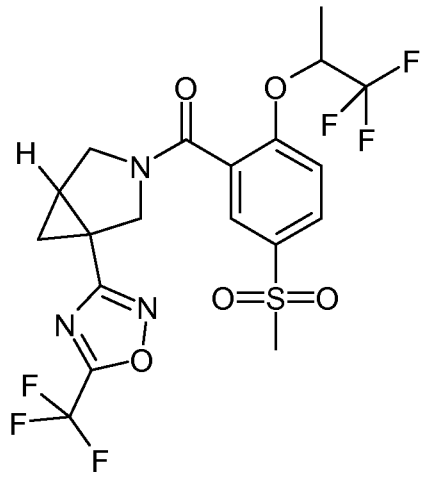
R^4 is hydrogen;

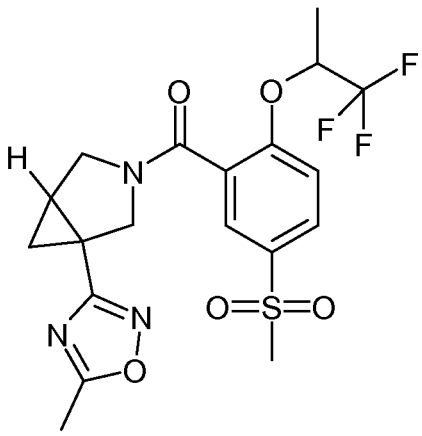
R^5 is hydrogen;

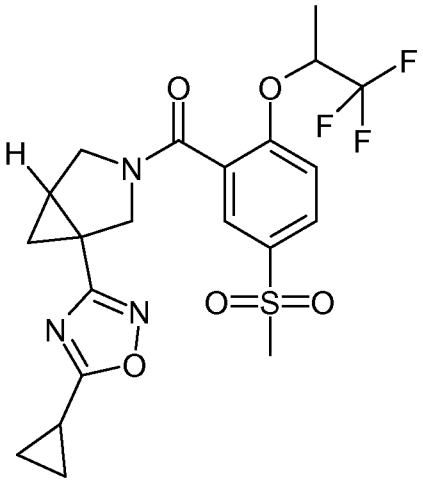
R^6 is selected from the group of C_{1-4}-alkyl-SO_2- and -CN;

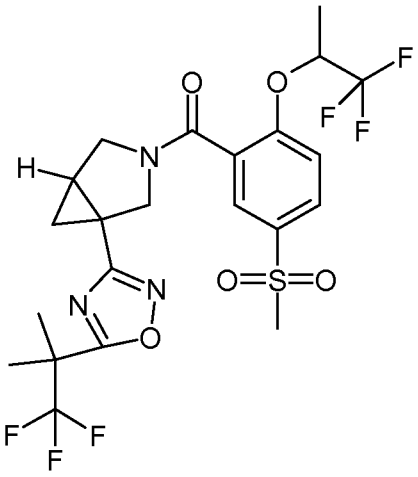
R^7 is hydrogen.

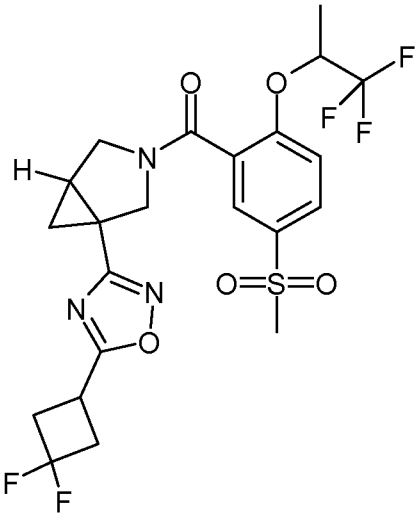
7. A compound according to claim1 selected form the group of

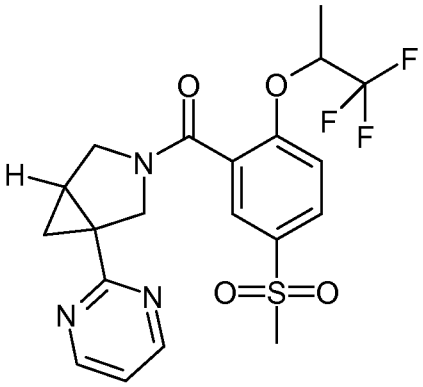


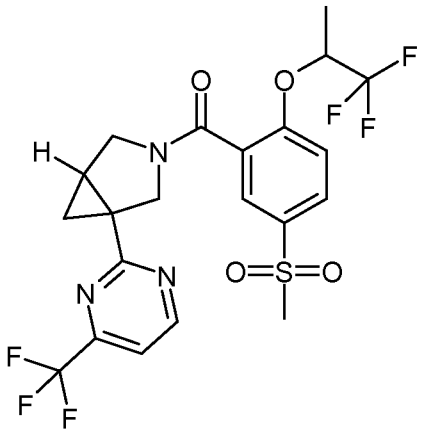


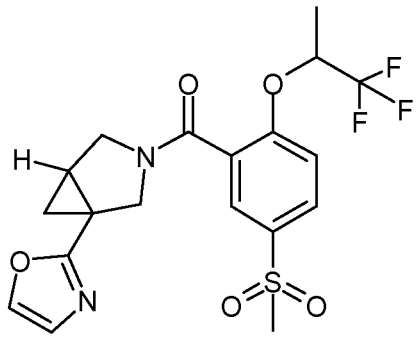


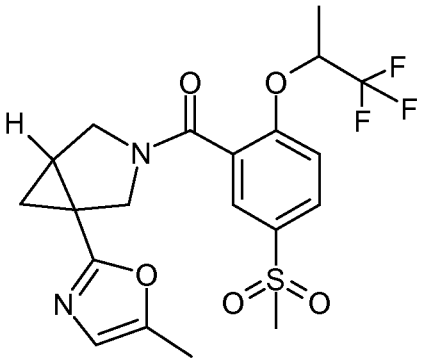


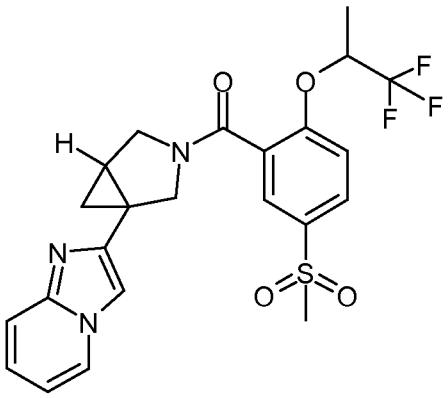


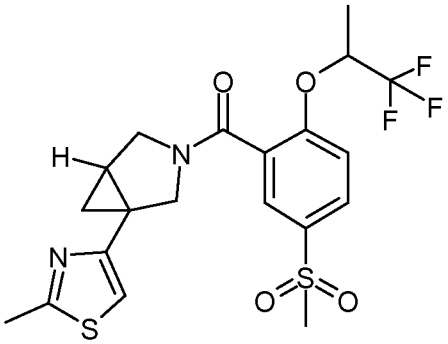


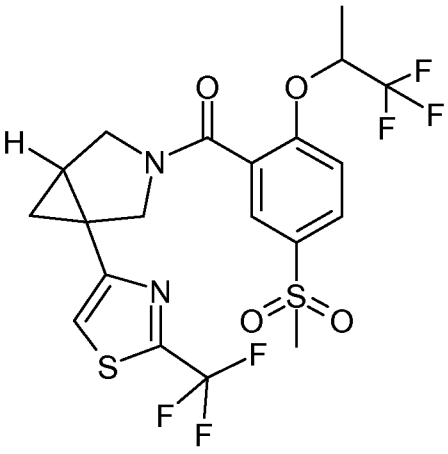


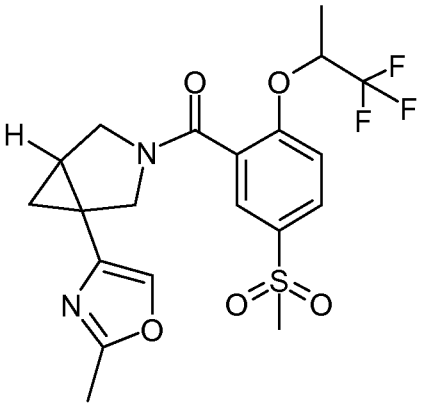


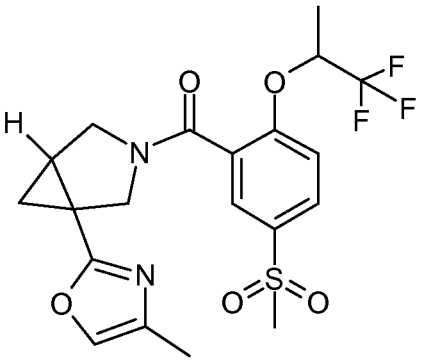


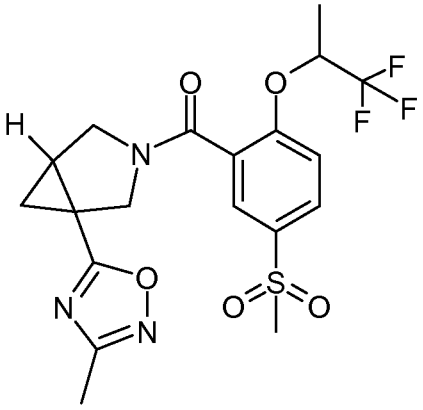


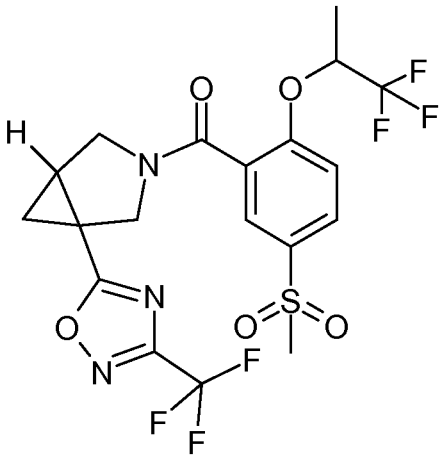


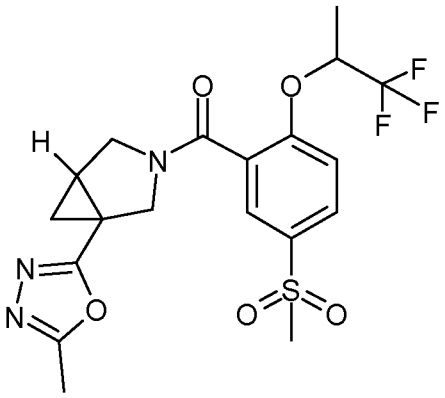


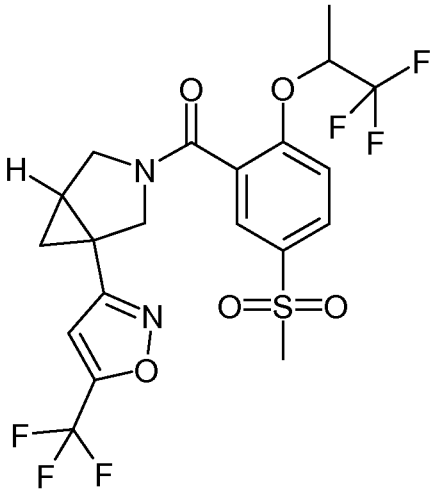


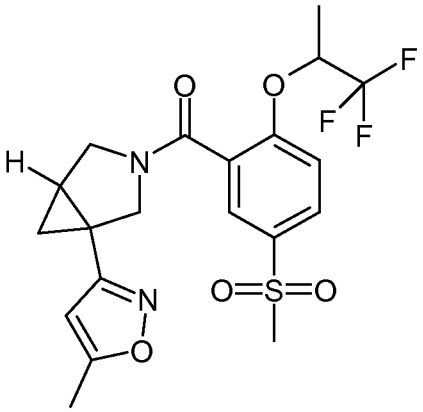


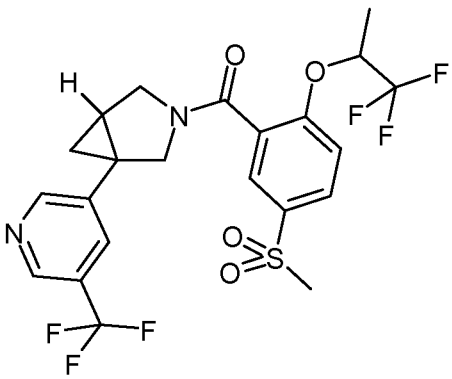


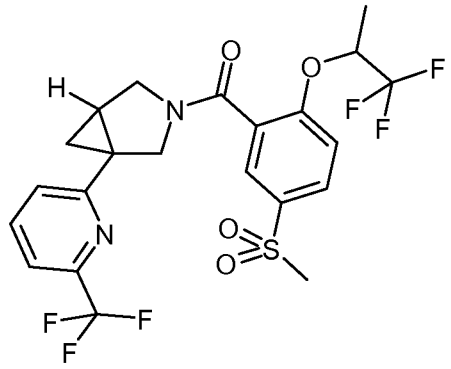


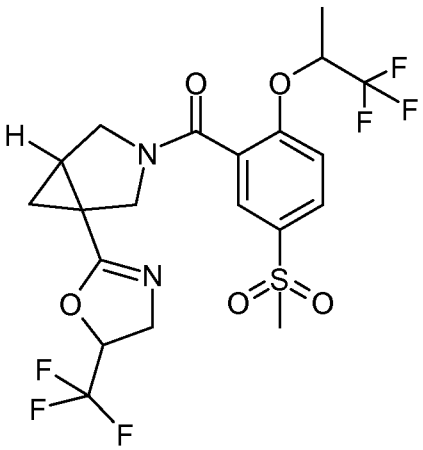


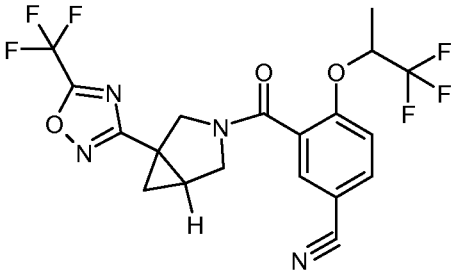


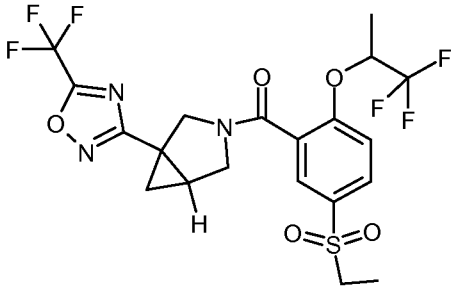


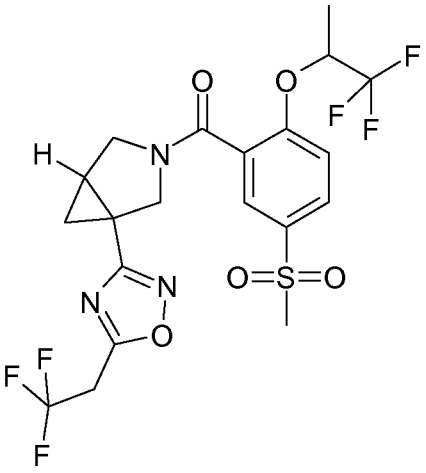


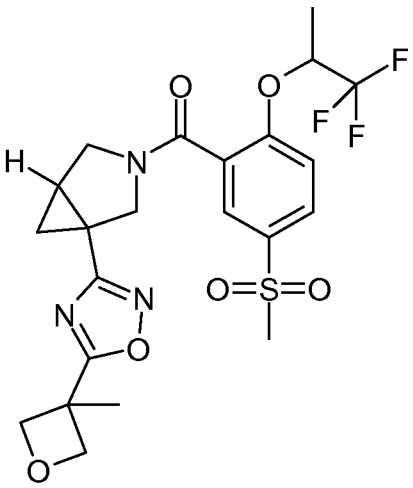


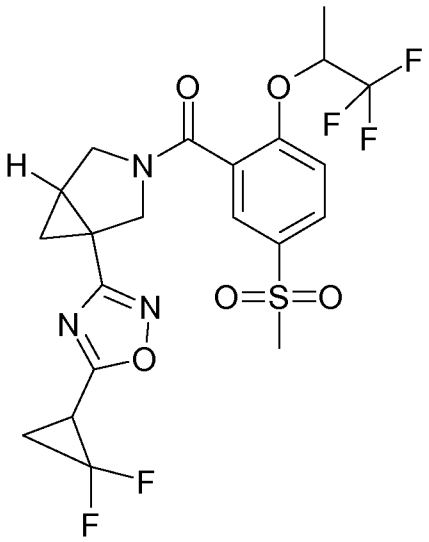


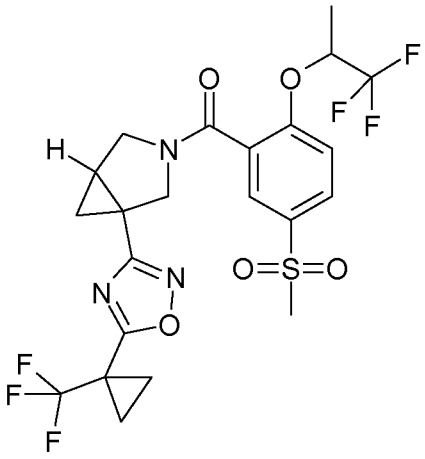


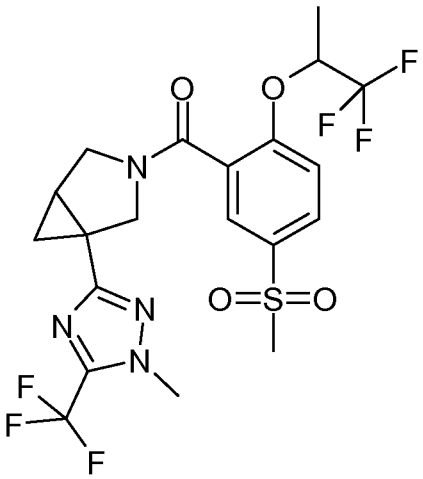


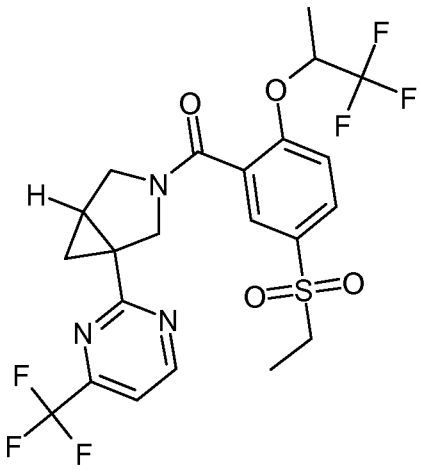


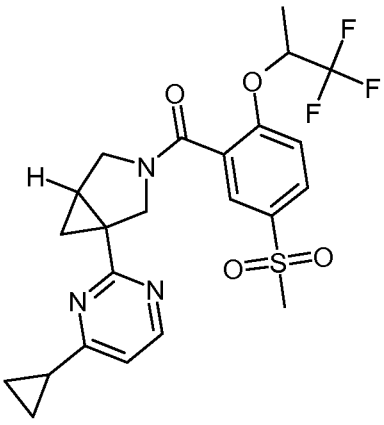


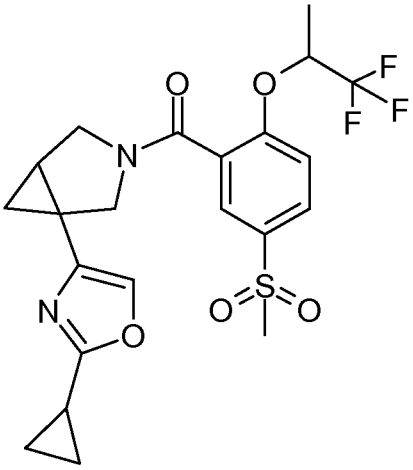


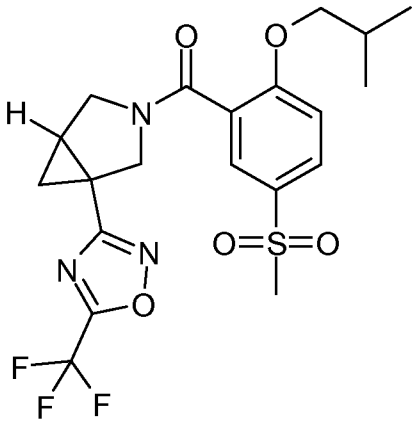


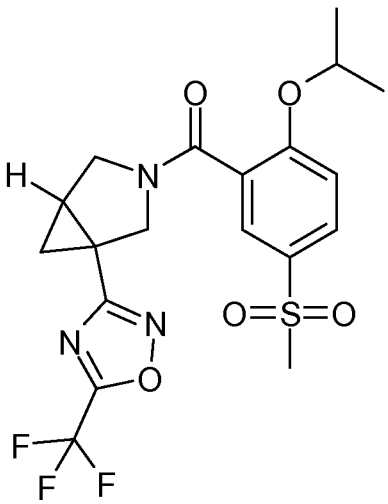


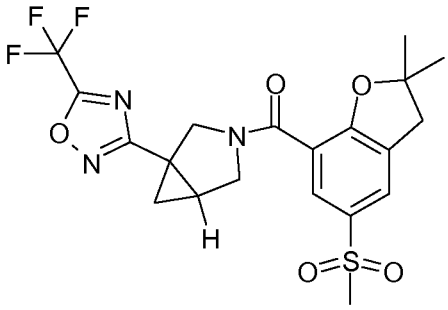


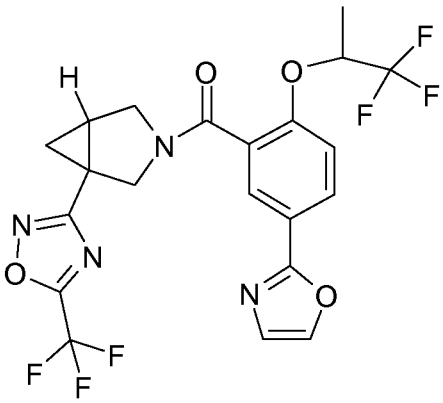


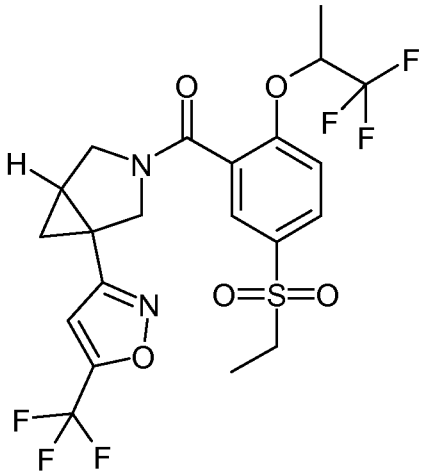


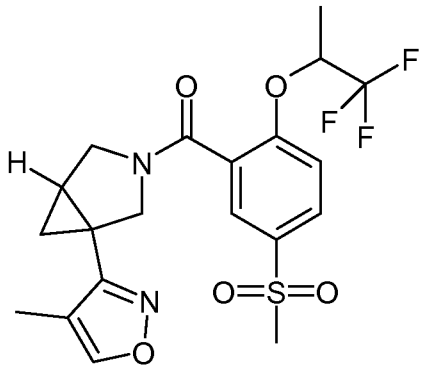


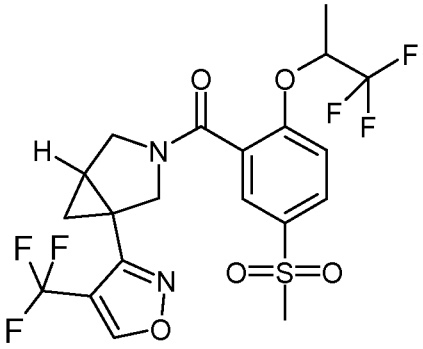


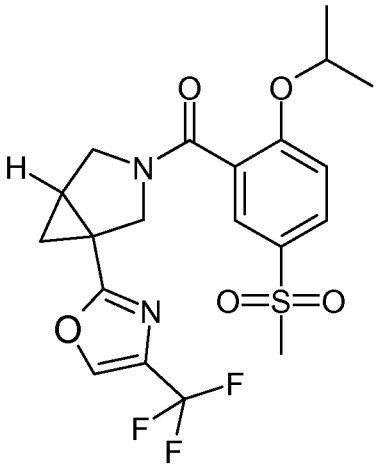


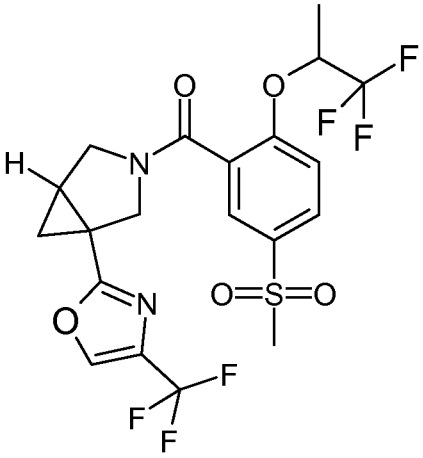


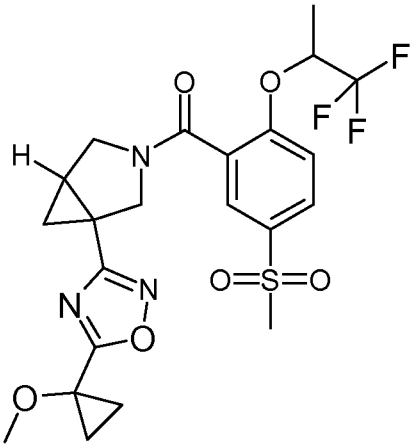


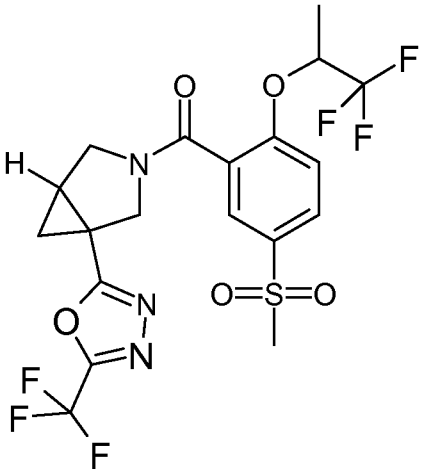


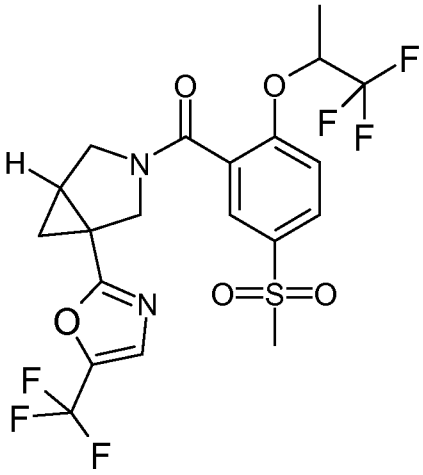


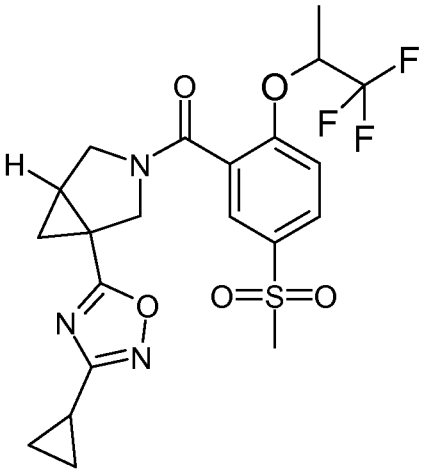


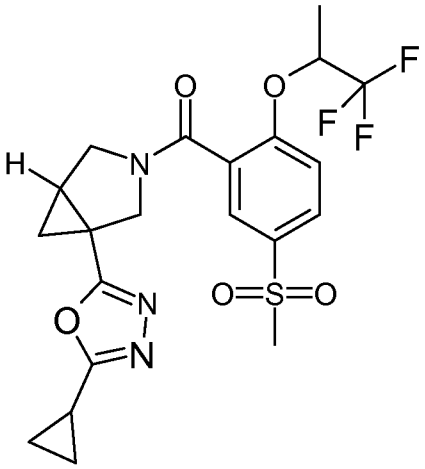


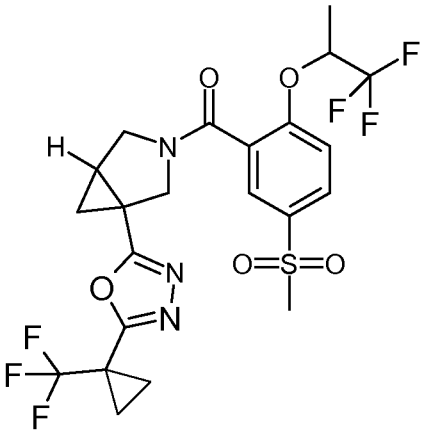


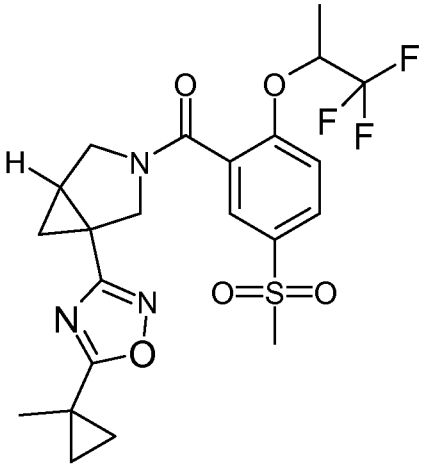


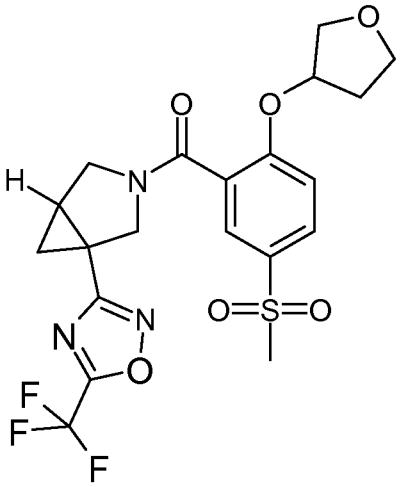


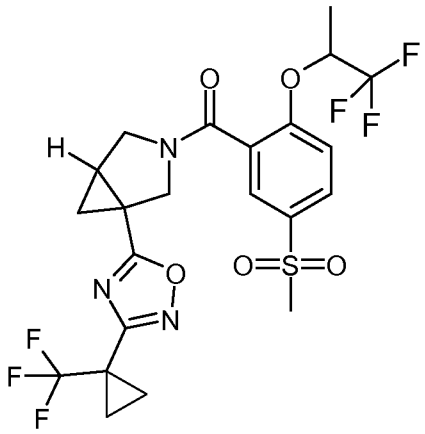


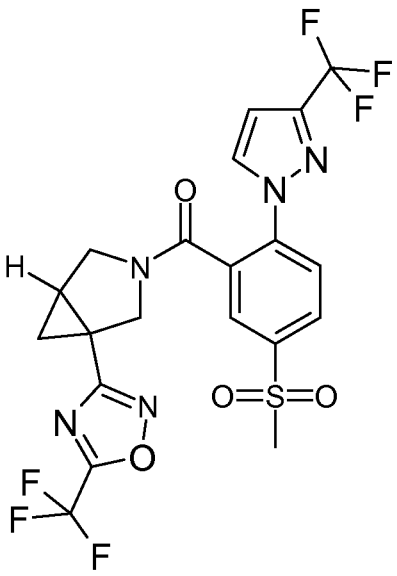


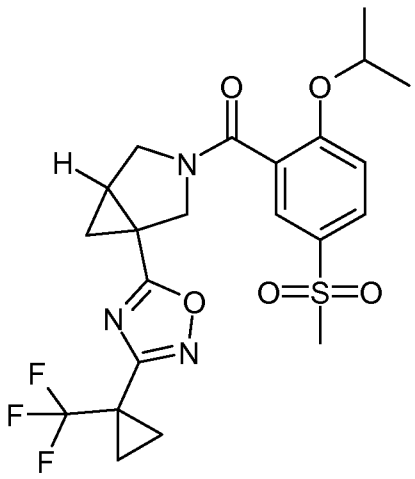


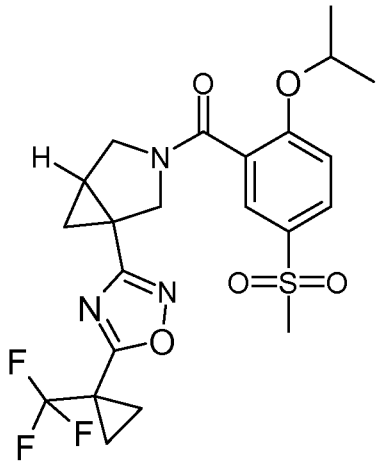


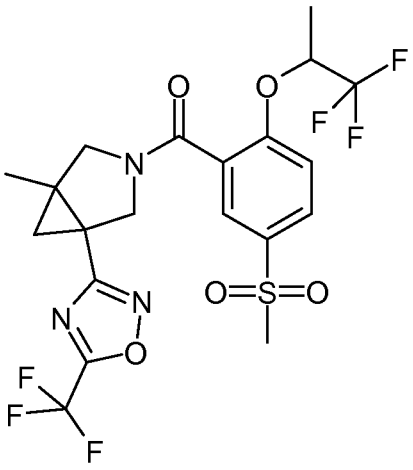


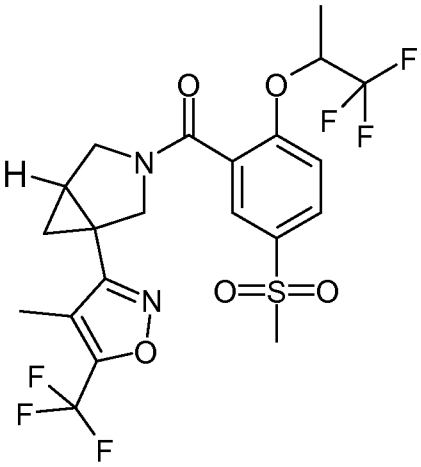












the diastereomer of each of the above listed compounds with R-configuration at $\mathbf{R}^1$ and R-configuration at $\mathbf{R}^3$,

the diastereomer of each of the above listed compounds with S-configuration at $\mathbf{R}^1$ and S-configuration at $\mathbf{R}^3$,

the diastereomer of each of the above listed compounds with R-configuration at $\mathbf{R}^1$ and S-configuration at $\mathbf{R}^3$,

the diastereomer of each of the above listed compounds with S-configuration at $\mathbf{R}^1$ and R-configuration at $\mathbf{R}^3$,

and a mixture of diastereomers thereof.

8. A compound according to any of claims 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the absolute configuration at $\mathbf{R}^1$ is R.

9. A compound according to any of claims 1, 2, 3, 4, 5 or 6, wherein the absolute configuration at $\mathbf{R}^1$ is S.

10. A compound according to any of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9, wherein the compounds is in the form of a salt.

11. A compound according to any of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, wherein the compounds is in the form of a solvate.

12. A compound according to any one of claims 1 to 11 for use in or for use as a medicament, wherein the use of the medicament or the medicament is for a therapeutic or prophylactic method

(a) for the treatment of a CNS disease, the treatment of which is accessible by the inhibition of GlyT1,

(b) for the treatment of a disease that is accessible by the inhibition of GlyT1,

(c) for the treatment, amelioration or prevention of a condition selected from the group consisting of positive and negative symptoms of schizophrenia, psychoses and cognitive impairments associated with schizophrenia, Alzheimer's Disease, and psychiatric disorders;

(d) for the treatment of Alzheimer's disease or cognitive impairment associated with Alzheimer's disease,

(e) for the treatment of schizophrenia or cognitive impairment associated with schizophrenia,

(f) for the treatment of psychoses.

13. Pharmaceutical composition or medicament comprising a compound according to any one of claims 1 to 11.

14. Use of a compound according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament as defined in claim 12.

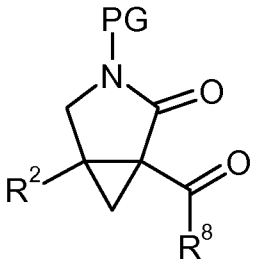
15. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 11 with another active agent, that

(a) is useful for the therapeutic treatment of a disease or condition as defined in claim 12 under (a) or (b) or (c) or (d) or (e) or (f) or

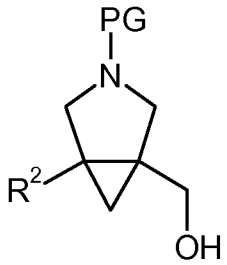
(b) is useful for the prophylactic treatment of a condition or disease as defined in claim 12 under (a) or (b) or (c) or (d) or (e) or (f) or

(c) is useful for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition or disease as defined in claim 12 under (a) or (b) or (c) or (d) or (e) or (f).

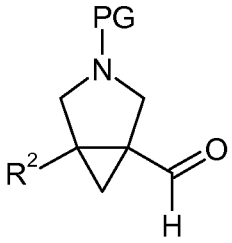
16. A compound of general formula (II), (III), (IV), (V) or (VI):



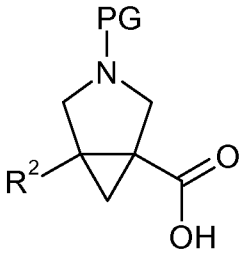
general formula (II)



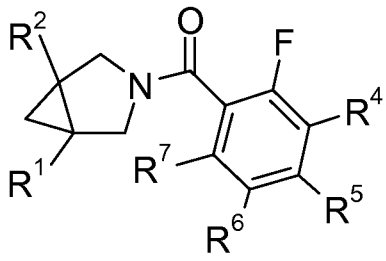
general formula (III)



general formula (IV)



general formula (V)



general formula (VI)

wherein in each of those independent formulas

R^1, R^2, R4, R^5, R^6, and R^7 have the meaning as in any of claims 1 to 9,

R^8 is C_{1-4} alkyl-O-, optionally substituted by 1 or more substituents independently selected from each other from the group of fluoro, chloro, bromo, -CN, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-, phenyl and benzyl, wherein phenyl and benzyl optionally may be substituted with one or more substituents independently selected from each other from the group of fluoro, chloro, bromo, -CN, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-; and

PG is a protecting group for an amino function.

17. Method for the treatment of a disease or condition as defined in claim 11 in a patient comprising administering to said patient a therapeutically active amount of a compound according to any one or more of claims 1 to 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/065140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D413/04 C07D413/14 C07D417/04
C07D471/04 A61K31/421 A61K31/427 A61K31/437 A61K31/4439
A61P25/18 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AMIYA MEDDA ET AL: "3,4-Methano-[beta]-Proline: A Conformationally Constrained [beta]-Amino Acid", SYNLETT, vol. 2009, no. 06, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 921-924, XP055009615, ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-0028-1087965 Retrieved from the Internet: URL:https://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/10.1055/s-0028-1087965.pdf> compounds 1,7,8,9 ----- -/--	16

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2012	27/08/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089363 A1 (RANBAXY LAB LTD [IN]; MEHTA ANITA [US]; SILAMKOTI ARUNDUTT VISWANATHAM) 21 October 2004 (2004-10-21) 3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid (example 1a); 3-benzyl-1-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (example 1b)	16
X	N. BALDOVINI ET AL: "3-Oxa- and 3-Azabicyclo(3.1.0)hexan-2-ones via Tandem Radical Cyclization-Intramolecular SN2 Reactions.", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3205-3208, XP055009720, compound 3	16
X	P.J. Gilligan ET AL: "Divergent mechanisms for the dealkoxycarbonylation of a 2-(3-azetidinyl)malonate by chloride and cyanide", Tetrahedron Letters, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 3441-3444, XP055009734, Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73205-9 compound 6	16
A	WO 2005/037216 A2 (LOWE JOHN A [US]; MCHARDY STAN [US]) 28 April 2005 (2005-04-28) page 1, lines 6-10; claim 1	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

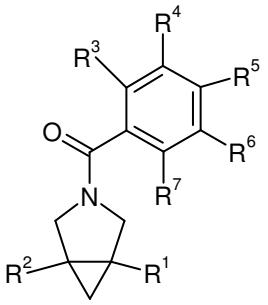
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/065140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089363 A1	21-10-2004	AT 362364 T	15-06-2007
		AU 2003214535 A1	01-11-2004
		BR 0318242 A	04-04-2006
		CA 2521788 A1	21-10-2004
		CN 1794984 A	28-06-2006
		DE 60313898 T2	17-01-2008
		EP 1615634 A1	18-01-2006
		JP 2006514978 A	18-05-2006
		US 2007287732 A1	13-12-2007
		WO 2004089363 A1	21-10-2004
WO 2005037216 A2	28-04-2005	AU 2004281794 A1	28-04-2005
		BR PI0415356 A	12-12-2006
		CA 2542279 A1	28-04-2005
		CN 1867338 A	22-11-2006
		CN 101838271 A	22-09-2010
		CR 8333 A	14-08-2007
		EC SP066504 A	10-10-2006
		EP 1680124 A2	19-07-2006
		IL 174299 A	29-12-2011
		IS 8355 A	16-03-2006
		JP 4732354 B2	27-07-2011
		JP 2007508374 A	05-04-2007
		JP 2011157358 A	18-08-2011
		KR 20060095865 A	04-09-2006
		MA 28094 A1	01-08-2006
		MX PA06004279 A	28-06-2006
		NZ 546012 A	24-12-2009
		RS 20060190 A	07-08-2008
		US 2005096375 A1	05-05-2005
		WO 2005037216 A2	28-04-2005
		ZA 200602174 A	27-06-2007

FENIL-3-AZA-BICICLO[3,1,0]HEX-3-IL-METANONAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO

La presente invención se refiere a fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



(I)

en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se describen en la presente o sus sales, con preferencia, sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a la fabricación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de diversas condiciones tales como las condiciones relacionadas con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así también para con los deterioros cognoscitivos asociados con la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran propiedades inhibidoras del transportador de glicina 1 (GlyT1).

Otro tema de la presente invención se refiere a los compuestos intermedios para la fabricación de los compuestos farmacéuticamente activos de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Una visión general del papel de los inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT1) para el tratamiento de enfermedades, puede tomar por ejemplo, del documento WO/2010086251. Este papel de los inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT1) puede aplicarse también a la presente invención. En el capítulo siguiente, que se imprime en cursiva, páginas 1 a 4 del documento WO/2010086251 se citarán en partes, literalmente o modificados y donde se considera apropiado se darán más detalles, que son conocidos en la técnica, con el fin de proporcionar información sobre el estado de la técnica para la presente invención:

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica progresiva y devastadora caracterizada por síntomas episódicos positivos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y la persistencia de los síntomas negativos tales como el afecto aplanado, alteraciones de la atención y el aislamiento social, y el deterioro cognitivo (DA Lewis and Lieberman JA, 2000, Neuron, 28: 325-33). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha dado lugar a intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, RJ and KR Aubrey, 2001, Exp Ther Opin Targets, 5 (4): 507-518.; Nakazato A and S Okuyama, et al, 2000, Exp. Ther Opin Patents, 10 (1): 75-98). Sin embargo, este enfoque farmacológico no es efectivo para tratar los síntomas negativos y cognitivos que son los mejores predictores de los resultados funcionales (Santiago T., 1999, fr. J. Psychiatry, 174 (suppl. 28):44-51).

Un modelo complementario de la esquizofrenia ha sido propuesto a mediados de la década de los 60 en base a la acción psicomimética causada por el bloqueo del sistema glutamato por compuestos tales como la fenilciclidina (PCP) y agentes relacionados (por ejemplo, la ceramina) que son antagonistas no competitivos del receptor glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Es interesante comprobar en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por PCP incorpora síntomas positivos y negativos como también una disfunción cognitiva, que se asemeja estrechamente a la esquizofrenia en los pacientes (Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45:668-679); Véase también Jentsch and Roth, 1999, Neuropsychopharmacology 20:201-225. Por ello, el incremento de la neurotransmisión del receptor NMDA en el sistema nervioso central ofrece una oportunidad para el desarrollo de novedosos enfoques de tratamiento para la esquizofrenia y también para otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas relacionadas con el receptor de NMDA y/o la disfunción glutamatérgica. El receptor de NMDA es un canal iónico con compuerta de ligando compuesto de una combinación de dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2 y requiere la ligación concomitante de glutamato en la subunidad NR2 y glicina a título de coagonista en la subunidad NR1 para su activación (Johnson and Ascher, 1987, Nature 325:529-531). Si bien el glutamato se libera de una manera dependiente de la actividad del de los terminales sinápticos, aparentemente la glicina se halla presente en un nivel más constante y parece modular/controlar el receptor en cuanto a su respuesta al glutamato. Una de las maneras más efectivas para controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir sobre su absorción en las sinapsis. En las áreas frontales del cerebro tales como la región

prefrontal y la corteza frontal, hipocampo, estriato y tálamo, la glicina ha demostrado ser necesaria para la actividad del receptor-NMDA glutamatérgico y para modular la neurotransmisión excitatoria dependiente del receptor-NMDA (Johnson and Ascher, 1987, Nature 325:529-531; Danysz and Parsons, 1998, Pharmacol. Rev. 50:597-664). La capacidad de la glicina para modular la neurotransmisión mediada por el receptor -NMDA- sugiere que la manipulación farmacológica de la glicina sináptica podría ser efectiva en el tratamiento de condiciones en las que intervienen una hipofunción del receptor-NMDA, tal como la esquizofrenia. Por lo tanto, una estrategia para reforzar la actividad del receptor NMDA consiste en elevar la concentración de la glicina en el micro entorno local de los receptores NMDA sinápticos mediante la inhibición de GlyT1 (Bergeron R. et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:15730-15734). De hecho, unos estudios clínicos efectuados con D-serina agonista de sitio directo de glicina y un inhibidor de GlyT1 prototipo, la sarcosina, que incrementen la glicina en la hendidura sináptica, han demostrado alguna eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos y en un menor grado, frente a los síntomas positivos y cognoscitivos de la esquizofrenia (Tsai et al., 2004, Biol. Psychiatry 44:1081-1089; Lane et al., 2005, Biol. Psychiatry 63:9-12). En tiempos recientes, se ha informado sobre la eficacia clínica en cuanto a los síntomas negativos en pacientes de esquizofrenia para inhibidor RG1678 de GlyT1, ensayado en un ensayo de fase clínica II como tratamiento adjunto a antipsicóticos comercializados (Umbricht et al., 2011, Schizophr. Bull. 37(Suppl.1):324).

En la bibliografía especializada se ha informado sobre la eficacia en diversos modelos/ensayos animales sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como también en diversas tareas de memoria, para diversos inhibidores de GlyT1. Dicho con mayor detalle, los inhibidores selectivos de GlyT1 SSR504734 y SSR103800 han demostrado ser eficaces en los modelos en cuanto a su actividad antipsicótica, es decir la inversión de la híper locomoción e inhibición prepulso, inducidos por el antagonista del NMDA-receptor, en modelos bien conocidos para síntomas distintivos de esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58). En cuanto a los síntomas negativos, se demostró que el SSR504734 incrementa la dopamina en la corteza prefrontal, un modelo mecanicista in vivo para los síntomas negativos en la esquizofrenia (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985). En cuanto al refuerzo de la memoria, ambos inhibidores de GlyT1 fueron eficaces en el test del reconocimiento social

(Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985; Boulay et al., 2008, Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58). Otro inhibidor de GlyT1, el NFPS, demostró ser activo en el reconocimiento de objetos y en el ensayo de reconocimiento social en cuanto a la inversión de los déficits cognoscitivos inducidos por MK-801 (Karasawa et al., 2008, Behav. Brain Res. 186:78-83; Shimazaki et al., 2010, Psychopharmacology 209:263-270). Además, pudo demostrarse un efecto reforzador sobre la potenciación a largo plazo con el NFPS, lo que demuestra que la inhibición de GlyT1 conduce al refuerzo de la plasticidad sináptica que es esencial para la formación de la memoria a nivel celular (Kinney et al., 2003, J. Neurosci. 23:7586-7591). De hecho, la neurotransmisión de glutamato, en particular la actividad del receptor de NMDA, desempeña un rol esencial en la plasticidad sináptica; aprendizaje y memoria; tal como los receptores de NMDA parece servir como un conmutador graduado para compuerta en umbral de la plasticidad sináptica y la formación de la memoria (Bliss TV and Collingridge GL, 1993, Nature, 361:31-39).

En adición, los inhibidores de GlyT1 han demostrado ser eficaces en modelos animales de depresión, ansiedad y sueño, tales como stress moderado crónico, llamadas de angustia ultrasónicos en crías de rata y latencia incrementada de sueño paradójico (Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985).

Se han clonado dos genes transportadores distintos de glicina (GlyT1 y GlyT2) del cerebro de los mamíferos, que dan lugar a dos transportadores con una homología del 50 % de la secuencia de aminoácidos. El GlyT1 presenta cuatro isoformas derivados de separación alternativa y del uso de un promotor alternativo (la, Ib, Ic e ld). Sólo dos de estas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyTla y GlyTlb). El GlyT2 también presenta cierto grado de heterogeneidad. Dos isoformas GlyT2 (2a y 2b) han sido identificados en los cerebros de roedores. Es sabido que el GlyT1 está situado en el SNC y en algunos tejidos periféricos, mientras que el GlyT2 es específico para el SNC, principalmente en el cerebro posterior y en la médula espinal (Zafra et al., 1995, J. Neurosci. 15:3952-3969). La GlyT1 se expresa en las células gliales y en las neuronas, y se encontró que se encuentra en las sinapsis glutamatérgicas (Cubelos et al., 2005, Cereb. Cortex 15:448-459).

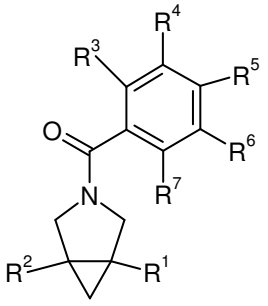
Los inhibidores del transportador de glicina son adecuados para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. La mayoría de los estados de enfermedad implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y DJ Miller, 2001, Exp. Opin Therapies 11: 563-572), trastornos psicóticos del estado de ánimo como el trastorno depresivo mayor grave, trastornos del estado de ánimo asociados con los trastornos

psicóticos tales como manía o depresión aguda, asociada con trastornos bipolares y los trastornos del estado de ánimo, asociada con la esquizofrenia, (Pralong et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67:173-202), los trastornos autistas (Carlsson ML, 1998, J. Neural Trans. 105:525-535), trastornos cognitivos tales como demencias, tales como la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluido un ser humano, déficit de atención y el dolor (Armer RE y DJ Miller, 2001 , Exp. Opin. Ther. Patents, 11:563-572).

Por lo tanto, el incremento de la activación de los receptores de mediante la inhibición de GlyT1 puede conducir a agentes que trata las psicosis, esquizofrenia (síntomas positivos, negativos y cognitivos), demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están deteriorados tales como los trastornos del déficit de atención, enfermedad de Alzheimer como otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. Todos estos conceptos se benefician médicamente de la inhibición de GlyT1 y son de gran interés, en particular en lo relacionado con el deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



(I)

en donde

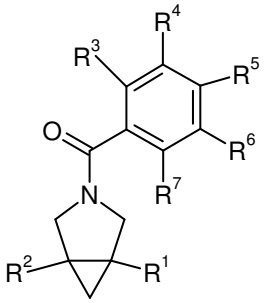
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se describen en la presente o sus sales, con preferencia, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a la preparación de dichos compuestos activos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y el uso de dichos compuestos activos para el tratamiento de diversas condiciones tales como condiciones referidas a síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, así como alteraciones cognitivas asociadas con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El uso comprende la preparación de medicamentos para el tratamiento de las correspondientes enfermedades.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il-metanonas sustituidas de fórmula general (I)



(I)

en donde

R^1 se define de acuerdo con una definición seleccionada de un grupo de **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^{1c} y R^{1d}**;

R^2 se define de acuerdo con una definición seleccionada de un grupo de **R^{2a}**, **R^{2b}** y **R^{2c}**;

R^3 se define de acuerdo con una definición seleccionada de un grupo de **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^{3c} y R^{3d}**;

R^4 se define de acuerdo con la definición de **R^{4a}**;

o **R^3** y **R^4** se definen juntos de acuerdo con la definición de **$R^{3/4}$** que está seleccionado del grupo de **$R^{3/4a}$**, **$R^{3/4b}$** y **$R^{3/4c}$**;

R^5 se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 se define de acuerdo con una definición seleccionada de un grupo de **R^{6a}**, **$R^{6b\ y}$ R^{6c}**;

R^7 se define de acuerdo con la definición de **R^{7a}**;

o uno de los pares a) **R^6** y **R^7 o** b) **R^6** y **R^5** se definen juntos de acuerdo con la definición **$R^{5/6/7}$** que está seleccionado del grupo de **$R^{5/6/7a}$** y **$R^{5/6/7b}$**;

y, de ser apropiado, las sales, con preferencia, las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y los solvatos de sus sales.

Definiciones de sustituyentes de acuerdo con la fórmula general (I)

Definiciones para R^1

R^{1a}: **R^1** está seleccionado del grupo de

a) heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$,

b) heterocicloalquilo parcialmente saturado monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$, y

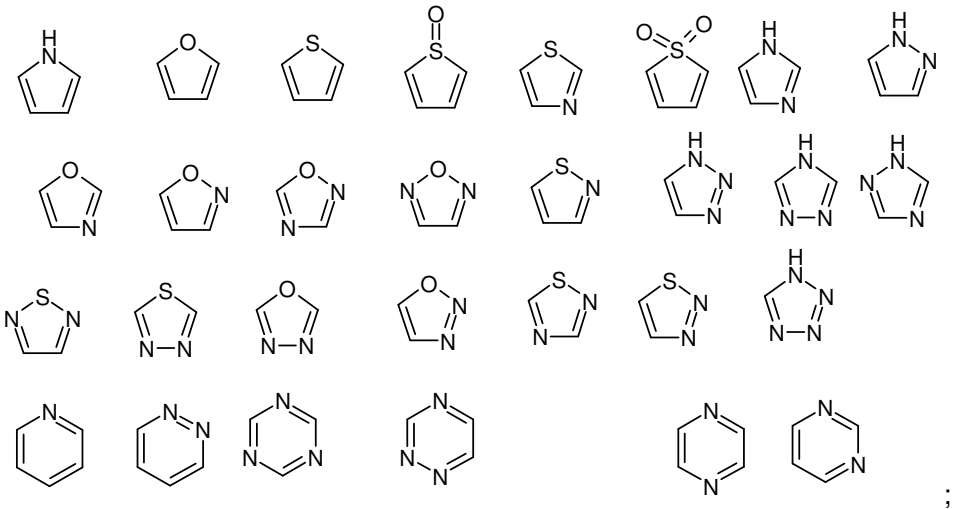
c) heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$,

en donde **r** es 0, 1 ó 2;

en donde cada uno de dichos grupos a), b) y c) está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C_{3-6}- y cicloalquil C_{3-6}-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-CO-, cicloalquilo C_{3-6}- y cicloalquil C_{3-6}-CO-,

y en donde cada uno de dichos sustituyentes alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, alquil C_{1-4}-CO-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquil C_{3-6}-, cicloalquil C_{3-6}-CO- o cicloalquil C_{3-6}-O- puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

Ejemplos de los heteroarilos de 5 ó 6 miembros de acuerdo con el grupo a) en la definición de **R^{1a}** anterior son:



;

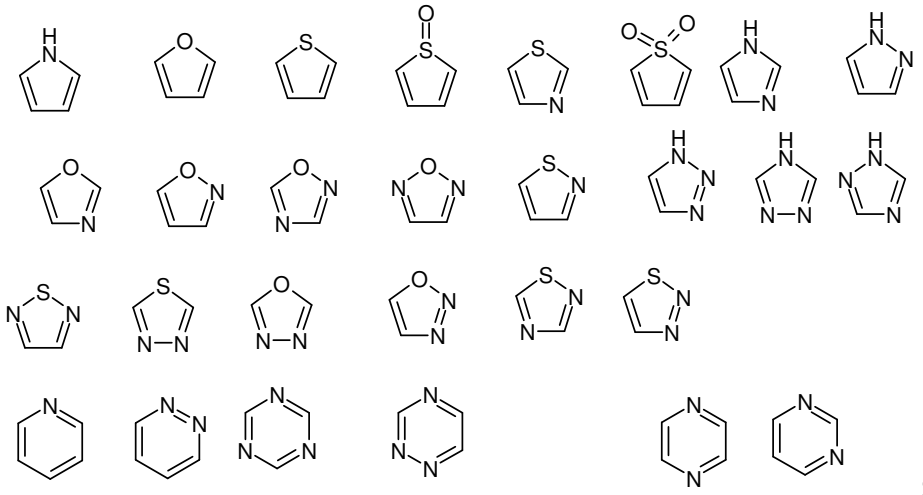
R^{1b}: **R^1** es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N o S,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-,

oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropilo-, ciclobutil-, ciclopropil-O- y ciclobutil-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropil- o ciclopropil-O- sustituyentes puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN, con preferencia, fluoro;

Los ejemplos de los heteroarilos de 5 ó 6 miembros de acuerdo con el grupo a) en la definición de **R^{1b}** anterior son:



;

$R^{1.c}$: **R^1** es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazoilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropil- y ciclopropil-O- y en el caso de que sea un sustituyente de un átomo del anillo nitrógeno, dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos sustituyentes de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN, con preferencia, fluoro;

R^{1d}: **R^1** es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de

alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropilo-, ciclopropil-O- y en el caso de que sea un sustituyente de un átomo del anillo nitrógeno, está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos sustituyentes de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclobutilo, ciclopropil-O- o ciclobutil-O- puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN, con preferencia, fluoro;

Definiciones de R^2

R^{2a}: **R^2** está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, -CN y cicloalquil C3-6-,

en donde cada uno de dichos grupos de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O- y cicloalquil C_{3-6}- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^{2b}: **R^2** está seleccionado del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropilo-,

en donde cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^{2c}: **R^2** es hidrógeno o metilo;

R^{2d}: **R^2** es hidrógeno;

Definiciones de R^3

R^{3a}: **R^3** está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-O-, morfolino, pirazolilo y un heterocicloalquil-O- monocíclico de 4 a 7 miembros con 1 átomo de oxígeno como miembro del anillo y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_s$ con **s** = 0,1 ó 2, con preferencia, con 1 átomo de oxígeno como el único heteroátomo en dicho anillo heterocicloalquil-O-,

en donde dicho alquil C_{1-6}-O- y dicho cicloalquil C_{3-6}-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}-, cicloalquil C_{3-6}-, alquil C_{1-6}-

O- y cicloalquil C_{3-6}-O-;

R^{3b}: **R^3** está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en donde dicho alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-6}-O-;

R^{3c}: **R^3** está seleccionado del grupo de alquil C_{1-3}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-, en donde dicho alquil C_{1-3}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro y $-CF_3$;

R^{3d}: **R^3** está seleccionado del grupo de R-1,1,1-trifluoro-2-etoxi y S-1,1,1-trifluoro-2-etoxi y isopropoxi;

donde **R^3** es un representante de un miembro del grupo seleccionado de alquil C_{1-6}-O-, un cicloalquil C_{3-6}-O- o el heterocicloalquil-O- monocíclico de 4 a 7 miembros, y si hay un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyente de alquil C1-6-O- o cicloalquil C_{3-6}-O-, dicho sustituyente con preferencia, no está unido de forma geminal con el grupo “oxi” (-O-) con el que dicho **R^3** está conectado con el resto de la molécula. Específicamente, si **R^3** es un heterocicloalquil-O- con 1 o más átomos de oxígeno como miembro del anillo, tales como oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O-, es decir, tal como se define en **R^{3a}**, **R^{3b}**, **R^{3c}**, un átomo de oxígeno es decir, un miembro del anillo no debe estar unido con preferencia directamente a dicho átomo de carbono al que el sustituyente de oxi está unido, por cuyo dicho heterocicloalquil-O- está unido el grupo que es un sustituyente, a fin de evitar un motivo de diéter geminal.

En el caso de oxetanil-O-, el isómero preferido es siempre 3-oxetanil-O-, en el caso de tetrahidrofuranil-O-, el isómero preferido es siempre 3-tetrahidrofuranilo y en el caso de tetrahidropiranil-O-, los isómeros preferidos son siempre 3- o 4-tetrahidropiranil-O-.

El principio análogo se aplicará en el caso de otros heteroátomos en un grupo heterocicloalquil-O-.

<u>Definiciones para R^4</u>

$R^{4.a}$: **R^4** es hidrógeno

<u>Definiciones para $R^{3/4}$</u>

$R^{3/4a}$: **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos

pueden formar un heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros o un heteroarilo cada uno de los cuales tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_s$ con **s =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 átomo del anillo oxígeno que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde

con respecto al oxetanil-O- el isómero preferido es 3-oxetanil-O-,

con respecto al tetrahidrofuranil-O- el isómero preferido es 3-tetrahidrofuranilo y

con respecto al tetrahidropiranil-O- los isómeros preferidos son 3- o 4- tetrahidropiranil-O-;

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}-, cicloalquil C_{3-6}-, alquil C_{1-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-;

$R^{3/4b}$: **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, en donde 1 átomo del anillo de oxígeno está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-3}-, ciclopropilo-, alquil C_{1-3}-O- y ciclopropil-O-;

$R^{3/4c}$: **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-, en donde 1 átomo de oxígeno está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-3}-, ciclopropilo-, alquil C_{1-3}-O y ciclopropil-O-;

<u>Definiciones para R^5</u>

R^{5a}: **R^5** es hidrógeno;

<u>Definiciones para R^6</u>

R^{6a}: **R^6** está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquil C_{1-4}-SO_2-, cicloalquil C_{3-6}-SO_2- y -CN;

R^{6b}: **R^6** está seleccionado del grupo de alquil C_{1-4}-SO_2- y -CN;

R^{6c}: **R^6** está seleccionado del grupo de metil-SO_2-, etil-SO_2-; CN; con preferencia, seleccionado del grupo de metil-SO_2- y etil-SO_2-;

Definiciones para R^7

R^{7a}: **R^7** es hidrógeno

Definiciones para $R^{5/6/7}$

$R^{5/6/7a}$: uno de los pares a) **R^6** y **R^7 o** b) **R^6** y **R^5** forman, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_u$ con **u =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 -SO_2- miembro que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^6 está unido en la fórmula general (I),
en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CN, alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-6}-O- y cicloalquil C_{3-6}-O-;

$R^{5/6/7b}$: uno de los pares a) **R^6** y **R^7 o** b) **R^6** y **R^5** forman, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_u$ con **u =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 -SO_2- miembro que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^6 está unido en la fórmula general (I),
en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F y - alquilo C_{1-4}-.

Formas de realización de acuerdo con la invención

Observación general:

Los sustituyentes se definen en la presente como R^1, R^2 etc. Las definiciones para estos sustituyentes se abrevian con el nombre del sustituyente directamente seguido por una letra latina en superíndice.

Para ilustrar este principio, el sustituyente de **R^0** irrelevante se debe tomar

como un ejemplo: si la correspondiente definición para dicho sustituyente es "**R^0** tal como se define por **R^{0a}**", la frase implica que se aplica la definición de **R^{0a}** a fin de definir el sustituyente **R^0**.

Si **R^{0a}** define: **R^0** es hidrógeno, entonces el término "**R^0** es como se define por **R^{0a}**" se ha de leer "**R^0** es hidrógeno".

Forma de realización 1 (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1a}**;

R^2 es como se define por **R^{2a}**;

R^3 es como se define por **R^{3a}**, con preferencia, **R^{3b}**; con mayor preferencia, **R^{3c}**, con mayor preferencia, **R^{3d}**;

R^4 se define por **R^{4a}**;

o **R^3** y **R^4** se definen juntos por **$R^{3/4a}$** ;

R^5 se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6a}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

o uno de los pares a) **R^6** y **R^7** **o** b) **R^6** y **R^5** se definen juntos por **$R^{5/6/7a}$**; con preferencia, por **$R^{5/6/7b}$**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de sus sales.

Forma de realización 2 (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1b}**;

R^2 es como se define por **R^{2b}**; con preferencia, por **R^{2c}**;

R^3 es como se define por **R^{3b}**; con preferencia, por **R^{3c}**;

R^4 es como se define por **R^{4a}**;

o **R^3** y **R^4** se definen juntos por **$R^{3/4b}$** ;

R^5 es como se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6a}**; con preferencia, **R^{6b}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de

sus sales.

Forma de realización 3 de acuerdo con la invención (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1c}**;

R^2 es como se define por **R^{2b}**; con preferencia, por **R^{2c}**;

R^3 es como se define por **R^{3b}**; con preferencia, por **R^{3c}**;

R^4 es como se define por **R^{4a}**;

o **R^3** y **R^4** se definen juntos por **$R^{3/4c}$** ;

R^5 es como se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6a}**; con preferencia, **R^{6b}**; con mayor preferencia, **R^{6c}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de sus sales.

Forma de realización 4 de acuerdo con la invención (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1d}**;

R^2 es como se define por **R^{2c}**, con preferencia, **R^{2d}**;

R^3 es como se define por **R^{3b}**; con preferencia, por **R^{3c}**;

R^4 es como se define por **R^{4a}**;

o **R^3** y **R^4** se definen juntos por **$R^{3/4c}$** ;

R^5 es como se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6b}**; con preferencia, **R^{6c}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de sus sales.

Forma de realización 5 de acuerdo con la invención (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1d}**;

R^2 es como se define por **R^{2c}**; con preferencia, tal como se define por **R^{2d}**;

R^3 es como se define por **R^{3c}**;

R^4 es como se define por **R^{4a}**;

R^5 es como se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6b}**; con preferencia, **R^{6c}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de sus sales.

Forma de realización 6 de acuerdo con la invención (genius)

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en donde

R^1 es como se define por **R^{1d}**;

R^2 es como se define por **R^{2d}**;

R^3 es como se define por **R^{3d}**;

R^4 es como se define por **R^{4a}**;

R^5 es como se define de acuerdo con la definición de **R^{5a}**;

R^6 es como se define por **R^{6b}**; con preferencia, **R^{6c}**;

R^7 es como se define por **R^{7a}**;

y, de ser apropiado, un diastereómero específico o una de sus mezclas, una sal, con preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato y el solvato de una de sus sales.

Términos y definiciones usados

Definiciones generales

A los términos no específicamente definidos en la presente se les han de dar los significados que les daría un experto en el arte a la luz de la descripción y el contexto. Tal como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado indicado y las convenciones siguientes se adhieren a ellos.

En el caso de un compuesto de la presente invención que se representa en forma de un nombre químico y como una fórmula, en el caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula central tal como se definió.

Alcance del término compuesto / alcance de una estructura química / estereoquímica /

solvatos / hidratos

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula química o un nombre dados deben comprender tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y sus racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas precedentes donde existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos tales como, por ejemplo, hidratos incluyendo solvatos de los compuestos o solvatos libres de una sal del compuesto.

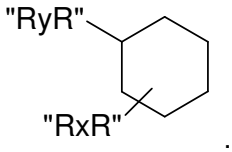
Las expresiones “compuesto de la invención” o “compuesto de acuerdo con la fórmula (I)”, y similares hacen referencia a los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) – siendo genéricos o específicos. Estos compuestos también se denominan “compuestos activos”, implicando que se suponen ingredientes activos de medicamentos o composiciones farmacéuticas.

Estos “compuestos activos” no se han de mezclar con la expresión “compuestos intermediarios” tal como se define por las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI).

Cuando se usa el término compuesto, puede ser cualquier compuesto o específicamente un compuesto activo, lo cual resultará evidente del contexto. Un compuesto intermediario de acuerdo con las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) se denominarán “compuesto intermediario”.

Enlaces

“Bonds”: si dentro de una fórmula química de un sistema de anillos o un grupo definido, un sustituyente está ligado directamente a un átomo o un grupo como “RyR” en la fórmula de abajo, esto significará que el sustituyente está unido solamente con el átomo correspondiente. Sin embargo, si de otro sustituyente como “RxR”, un enlace no está unido específicamente con un átomo del sistema de anillos, pero está dibujado hacia el centro del anillo o del grupo, esto significa que este sustituyente “RxR” puede estar ligado a cualquier átomo significativo del sistema de anillos / grupo, a menos que se establezca otra cosa.



El símbolo de enlace “-” (= signo menos) o el símbolo “- *” (= signo menos seguido por un signo de asterisco) representa el enlace a través del cual un sustituyente está ligado a la parte restante correspondiente de la molécula / estructura. En casos en los que el signo menos no parece ser suficientemente claro, se puede añadir un asterisco al símbolo del enlace “-”, a fin de determinar el punto de unión de dicho enlace con la correspondiente parte principal de la molécula / estructura.

En los grupos, radicales o restos definidos más abajo, la cantidad de átomos de carbono se especifica a menudo precediendo el grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo o radical que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo mencionado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente " alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-3}-" significa un grupo alquilo C_{1-4} que está unido con un oxígeno que, con su segunda valencia, esta ligado con otro grupo alquilo C_{1-3} o en otras palabras, un grupo alcoxialquilo. Si a un sustituyente se añade un guión con un extremo suelto, este extremo indica la posición de dicho sustituyente que está conectado con la parte restante del compuesto tal como se definió. En el ejemplo anterior de "alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-3}-", es el grupo alquilo C_{1-3} que está unido con la parte restante del compuesto, mientras que el grupo alquil C_{1-4}-O- es un sustituyente para el grupo alquilo C_{1-3}. En los siguientes ejemplos ilustrativos, “-CN”, “-CF_3” es el átomo de carbono que está unido a la parte restante del compuesto. Una forma de escritura alternativa de los grupos tales como los últimos dos es: “NC-“ o “F_3C-” para referirse a un grupo ciano o trifluorometilo unido a C.

Metabolitos

Por "metabolitos" se designan los derivados de los compuestos activos de acuerdo con la presente invención que se forman in vivo. Los metabolitos activos son aquellos metabolitos que causan un efecto farmacológico. Debe tenerse presente que los metabolitos de los compuestos activos de acuerdo con la presente invención también forman parte de la presente invención, en particular los metabolitos activos.

Profármacos

La expresión "profármaco" comprende un compuesto que está diseñado para

liberar un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención in vivo cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de compuestos activos de acuerdo con la presente dimensión se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo presente de la invención de manera tal que dichas modificaciones son retransformadas en los grupos funcionales originales bajo condiciones fisiológicas. Debe tenerse presente que los profármacos de los compuestos de acuerdo con la presente invención también parte de la presente invención.

Prevención / profilaxis

Las expresiones tales como "prevención", "profilaxis", "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" utilizadas en la presente debe entenderse como sinónimos y en el sentido de que el riesgo de desarrollar una condición mencionada en lo que precede se reduce, especialmente en un paciente que tiene un riesgo elevado frente a dichas condiciones o una historia clínica correspondiente. Por lo tanto, la expresión "prevención de una enfermedad", como se usa aquí, significa que la administración y cuidado de una persona en riesgo de desarrollar la enfermedad antes de la aparición clínica de la enfermedad. El propósito de la prevención consiste en combatir el desarrollo de la enfermedad, condición o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones y prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, condiciones o trastornos, relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja estadísticamente por una reducción en la incidencia de dicha condición dentro de una población de pacientes en riesgo para esta enfermedad en comparación con una población de pacientes equivalente sin tratamiento preventivo.

Solvatos

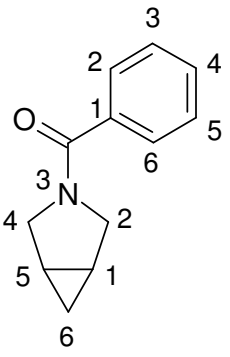
Algunos de los compuestos de la invención pueden formar "solvatos". A los fines de la invención, el término "solvatos" se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en el estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con las moléculas del solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en el que la coordinación se lleva a cabo con agua. De acuerdo con la presente invención, el término se utiliza preferentemente para solvatos sólidos, tales como solvatos amorfos o más preferentemente solvatos cristalino.

Tratamiento/terapia

La expresión "tratamiento" o "terapia" significa preferiblemente el tratamiento terapéutico de pacientes (por ejemplo, preferentemente humanos) que ya han desarrollado una o más de dichas condiciones en forma manifiesta, aguda o crónica, lo que incluye el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de invertir total o parcialmente la condición o para retardar la progresión de la indicación en la medida en que esto pueda ser posible, en función de la condición y la gravedad de la misma. Por lo tanto, tal como se la utiliza en la presente, la expresión "tratamiento de una enfermedad", se refiere a la administración y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, condición, o trastorno. El propósito del tratamiento es la lucha contra la enfermedad, condición, trastorno o un síntoma de los mismos. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, condición o trastorno, así como también para aliviar los síntomas o complicaciones asociados con la enfermedad, condición o trastorno.

Andamio

La siguiente fórmula representa el andamio de los compuestos de acuerdo con la presente invención, específicamente los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), inclusive la numeración de los átomos (números de posición) en los dos sistemas de anillos, el sistema anillo 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo y el sistema anillo fenilo:



Las posiciones 1 y 5 del anillo 3-aza-biciclo[3,1,0]hexano son las posiciones de cabeza de puente. Específicamente R^1 está fijado a una de dichas posiciones de cabeza de puente.

Sales:

Los compuestos activos de la presente invención proveerán un efecto farmacológico en un animal o en un ser humano. El efecto farmacológico puede ser provisto por el compuesto activo neutro o en el caso de algún compuesto activo de acuerdo con la invención, por una de sus sales. Entre las formas de sal, las sales farmacéuticamente aceptables son las preferidas para el destino final del compuesto activo, es decir, como ingrediente farmacológicamente activo en un producto fármaco. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, ni de otro problema o complicación, y compatibles con una relación razonable entre beneficio y riesgo.

Tal como se la usa aquí, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos activos descritos en los que se modifica el compuesto genitor por el hecho de producir sales de ácidos o bases de los mismos. Ejemplos de potenciales sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en: Pharmaceutical Salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas partir del compuesto genitor que contiene una parte básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido libre o las formas de base de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiados en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácidos distintos de los mencionados anteriormente, que por ejemplo son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también forman parte de la invención.

Solvatos

Algunos de los compuestos pueden formar "solvatos". Para los fines de la invención, el término "solvatos" se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en el estado sólido o líquido, un complejo de coordinación con las moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en el que la coordinación se lleva a cabo con agua. De acuerdo con la presente invención, el término se utiliza preferentemente para solvatos sólidos, tales como solvatos amorfos

o más preferentemente cristalinos.

Sustitución

El término "sustituido", tal como se lo en la presente de forma explícita o implícita, significa que uno o más hidrógenos obre el átomo designado está sustituido con un miembro del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no sea superada. En el caso en que un sustituyente está unido a través de un doble enlace, por ejemplo un sustituyente oxo, tal sustituyente sustituye a dos átomos de hidrógeno en el átomo de designado. La sustitución dará lugar a un compuesto estable. "Estable" en el contexto de un compuesto activo significa preferiblemente un compuesto que, desde un punto de vista farmacéutico es químicamente y físicamente suficientemente estable bajo condiciones ambientales con el fin de ser utilizado como un ingrediente farmacéutico activo de una composición farmacéutica. Si un sustituyente no está definido, deberá ser hidrógeno. Mediante la expresión "opcionalmente sustituido" se entiende que e grupo correspondiente está sustituido o no lo es. Una caracterización que los sustituyentes del mismo grupo pueden ser "seleccionados independientemente" significará que los sustituyentes correspondientes pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

Definiciones para sustituyentes

Alquilo:

La expresión “alquilo C_{1-n}”, en donde n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarbonado acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C_{1-4} comprende los radicales:

alquilo C1: H_3C-,

alquilo C2: H_3C-CH_2-,

alquilo C3: H_3C-CH_2-CH_2-, H_3C-$CH(CH_3)$-,

alquilo C4: H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-, H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-, H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-, H_3C-$C(CH_3)_2$-.

Cicloalquilo:

La expresión “cicloalquilo C_{3-n}”, en donde n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no saturado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo C_{3-6} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Heteroarilo

La expresión "heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos que contiene heteroátomos. Un heteroarilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde un átomo como S se puede oxidar sin perturbar el carácter aromático del sistema de anillos que es por lo que se denomina $S(O)_r$, en donde r = 0, 1 ó 2. El anillo se compone de átomos o grupos de átomos tales como carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, -S(O)- o $-S(O)_2-$. Estos átomos o grupos son miembros de anillo. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros se compone por 5 de tales átomos/grupos. La expresión “heteroarilo” pretende incluir todas las posibles formas isoméricas. En los casos en los que hay formas tautoméricas que permiten un carácter aromático y no aromático, el sistema se debe considerar aromático si la forma aromática domina en condiciones ambiente y/o *in vivo*.

En principio, un “heteroarilo” se puede unir con el grupo del que es un sustituyente ya sea por un átomo del anillo de carbono o un átomo del anillo de nitrógeno.

Heterocicloalquilo

La expresión "heterocicloalquilo" implica un anillo cicloalquilo en donde uno o varios átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Un heterocicloalquilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde un átomo como S puede estar oxidado, que es la razón por la que se menciona como $S(O)_r$, en donde r = 0, 1 ó 2. El anillo está compuesto por átomos o grupos de átomos tales como carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre, -S(O)- o $-S(O)_2-$. Estos átomos o grupos son miembros de anillos. Un heterocicloalquilo de 5 miembros está compuesto por 5 de tales átomso/grupos. La expresión “heterocicloalquilo” pretende incluir todas las posibles formas isoméricas. Un heterocicloalquilo es un sistema de anillos no aromáticos, que incluso, si están sustituidos, mantendrán su carácter no aromático. Si no se especifica de otra forma, es un sistema de anillos saturados.

FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

Específicamente preferidos en el contexto de la presente invención son los grupos de la familia de compuestos (grupos de la familia de compuestos de compuestos activos). Los siguientes grupos de la familia de compuestos e isómeros individuales (= miembros de la familia de compuestos) son formas de realización de particular preferencia de compuestos de acuerdo con la invención. Cada uno de tales

grupos de la familia de compuestos e isómero individual es una forma de realización individual de la invención. Para cada uno de estos grupos de la familia de compuesto, uno o varios isómeros o mezcla de isómeros específicos está entre los compuestos tal como se ejemplifica en la sección "F**ormas de realización de compuestos activos de ejemplo**".

El siguiente esquema tabular se usa para enumerar dichas familias de compuestos activas y sus miembros de forma individual. En la presentación, prevalece la estructura al nombre químico en caso de discrepancia.

Familia de compuestos con abreviatura alfanumérica: su nombre químico		
estructura química [1)]	Miembros de la familia de compuestos[2)] (R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R) y y mezclas de ellos[2a)]	Especies ejemplificadas[3)]

1) Estructura de la familia de compuestos está presente como mezcla diastereomérica o racémica.

2) La familia de compuestos comprende todos los estereoisómeros que están comprendidos por la estructura química de la columna de la mano izquierda, así como las mezclas de los correspondientes estereoisómeros. En la forma de tabla, sólo los estereoisómeros individualizados están presentes como los representantes preferidos de la familia de compuestos. La estereoquímica específica está presentada con respecto a R^1 y R^3 de acuerdo con la fórmula (I). La estereoquímica de los dos estereocentros que llevan R^1 y del que se encuentra dentro de R^3 está presente como (R^1;R^3), en donde (R^1;R^3) = (configuración a R^1; configuración a R^3). El nombre y la estructura son directamente determinables a partir de la demás información proporcionada. Si bien la configuración absoluta para R^3 es conocida, como tal es un sustituyente de R-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, S-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, (S)-Tetrahidro-furan-3-oxi o (R)-Tetrahidro-furan-3-oxi, la configuración absoluta para R^1 no se conoce. Para R^1, sólo la configuración relativa con respecto al R^2 es conocida: su configuración relativa siempre es sin.

Se usan las siguientes abreviaturas para la configuración absoluta de los correspondientes estereocentros: M: mezcla de compuestos con R y S configuración

en los correspondientes estereocentros R^1 y R^3; R: configuración R a R^3; S: configuración S a R^3; X,Y,U,V: configuración específica de R^1, sin embargo, la configuración absoluta no se conoce. X e Y se usan para indicar los dos diferentes estereoisómeros con respecto a R^1 si R^3 tiene la configuración S, U y V se usan para indicar los dos diferentes estereoisómeros con respecto a R^1 si R^3 tiene la configuración R. La configuración absoluta detrás de X, Y, U e Y puede variar respecto de las diferentes familias de compuestos. Por ejemplo, las configuraciones (X; S) y (Y,S) decriben los dos estereoisómeros en donde para ambos compuestos R^3 muestra la configuración S mientras para uno de ellos, R^1 muestra la configuración R y para el otro, un R^1 muestra la configuración S;

En caso de que R^3 carezca de un centro estereogénico, sólo la estereoquímica específica en R^1 está presente con las letras mayúsculas W para el enantiómero 1, Z para el enantiómero 2; M1 indica una mezcla a R^1. Esto significa nuevamente que la configuración absoluta no es conocida. En consecuencia, para una familia de compuestos que carecen de un centro estereogénico en R^3 sólo la propiedad estereoquímica para R^1 debe ser considerada. En la siguiente tabla, esto se indica como (R^1; R^3 = ningún centro estereogénico). En caso de que R^1 en sí incluya un centro estereogénico, la estereoquímica está presente por medio de un par de tres veces las letras correspondientes para la configuración R y S: como antes, la primera letra representa la estereoquímica del átomo de carbono que lleva R^1, la segunda letra representa la estereoquímica dentro del sustituyente R^3 y la tercera para la estereoquímica dentro de R^1. Por ejemplo: (R;S;R) implica estereoquímica en la cabeza del puente que lleva R^1 que es R; estereoquímica dentro del sustituyente R^3 es S y la estereoquímica dentro de R^1 es R. La configuración absoluta para el centro estereogénico que lleva R^1 y el centro estereogénico dentro de R^1 puede no ser conocido. En estos casos, se usan las siguientes abreviaturas para la configuración absoluta de los correspondientes estereocentros: M: mezcla de compuestos con la configuración R y S en los correspondientes estereocentros.

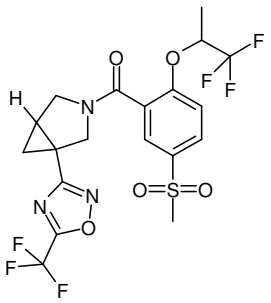
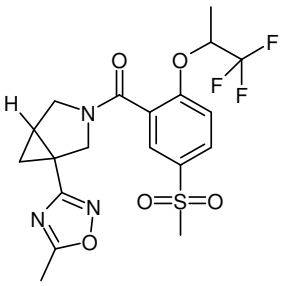
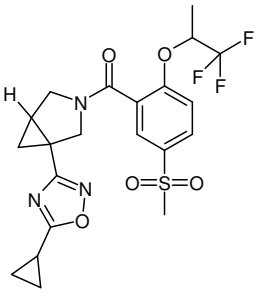
2a) La familia de compuestos comprende todas las mezclas de los correspondientes estereoisómeros de dicha familia, es decir, mezclas de 2, 3 ó 4 estereoisómeros que corresponden a la misma familia de compuestos (= mezclas binarias, ternarias y cuaternarias). Ejemplo de las mezclas binarias (en la terminología (R^1;R^3) tal como se trató con anterioridad) : (S;S) y (R;R); (S;S) y (R;S); (S;S) y (S;R); (R;R) y (R;S); (R;R) y (S;R).

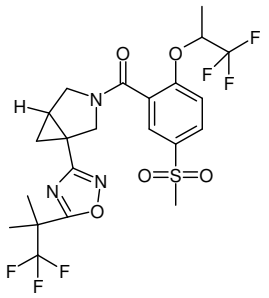
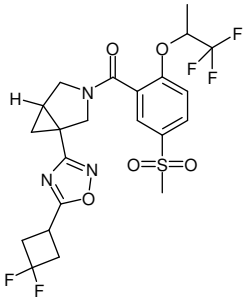
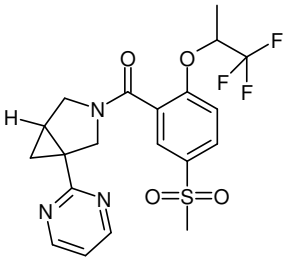
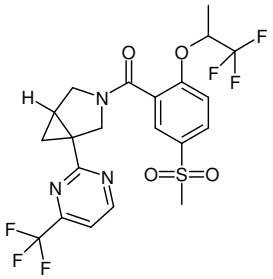
3) Para detalles, se menciona a la parte experimental, sección “F**ormas de**

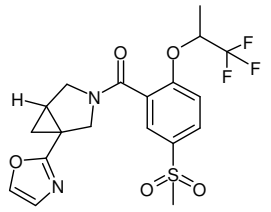
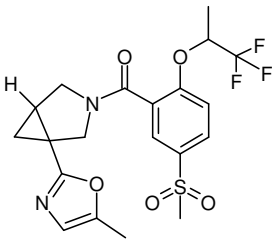
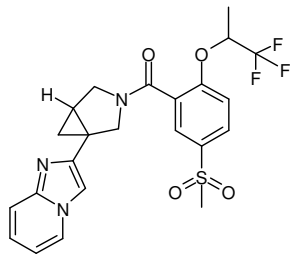
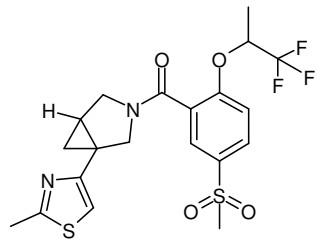
realización de ejemplo". El número de ejemplo y la estereoquímica se presentan como se trató con anterioridad en el punto 2).

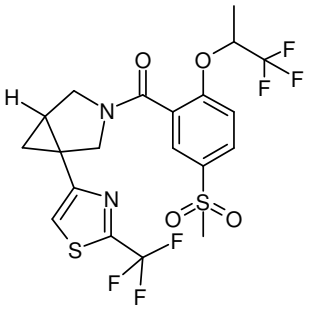
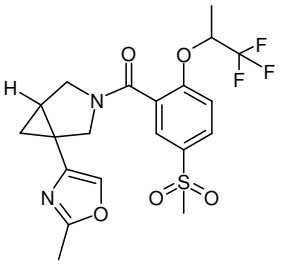
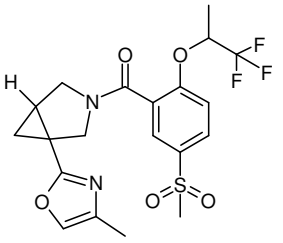
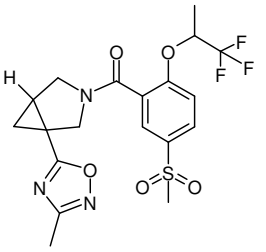
Lista de familias de compuestos activos y miembros individuales de la familia de compuestos como otras formas de realización de la invención preferidas (Tabla 1)

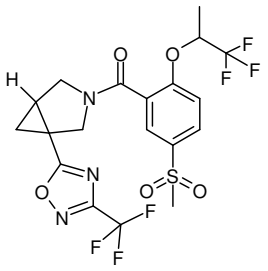
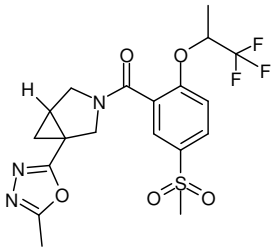
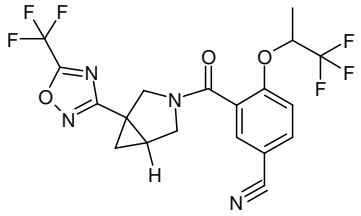
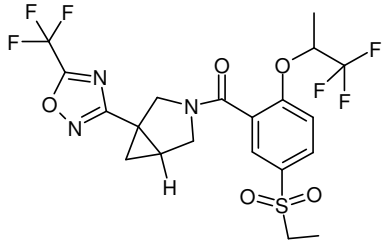
Tabla 1

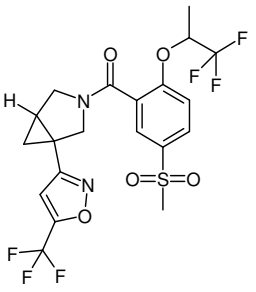
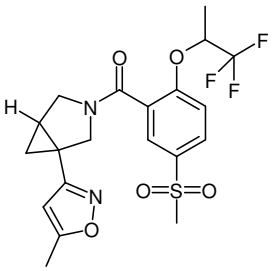
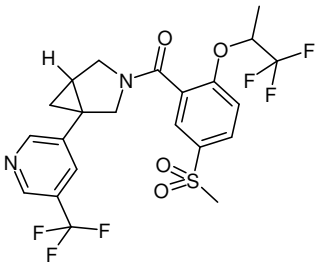
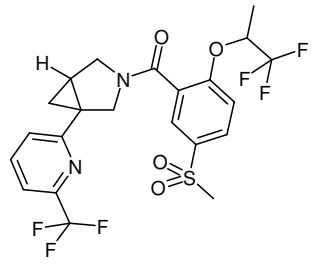
Familia de compuestos A: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 1, (M;S); ejemplo 2, (X;S); ejemplo 3, (Y;S); ejemplo 4, (U;R); ejemplo 5, (V;R) ejemplo 58, (M;R)
Familia de compuestos B: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 6, (M;S); ejemplo 7, (X;S); ejemplo 8, (Y;S); ejemplo 42, (U;R); ejemplo 43, (V;R); ejemplo 101, (M;R)
Familia de compuestos C: [1-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 9, (M;S); ejemplo 10, (X;S), ejemplo 11, (Y;S); ejemplo 41, (M;R); ejemplo 44, (U;R); ejemplo 45, (V;R);
Familia de compuestos D: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-		

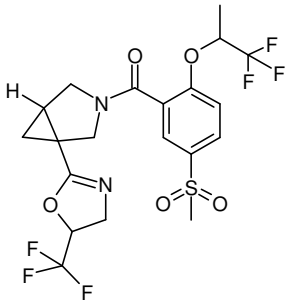
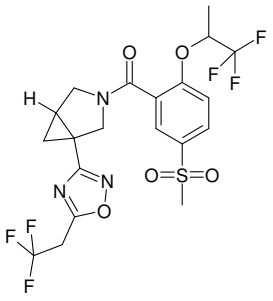
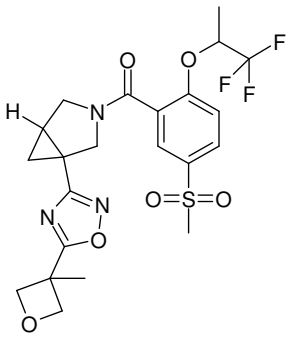
metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 12, (M;S);
Familia de compuestos E: {1-[5-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 13, (M;S); y
Familia de compuestos F: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(1-pirimidin-2-il-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 14, (M;S);
Familia de compuestos G: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 15, (M;S); ejemplo 16, (X;S); ejemplo 17, (Y;S); ejemplo 18, (U;R); ejemplo 19, (V;R); ejemplo 72 (M;R)

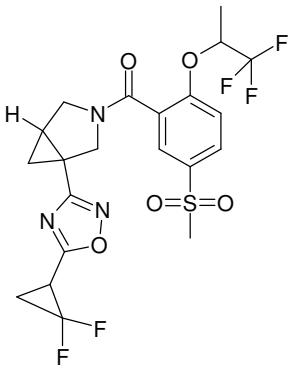
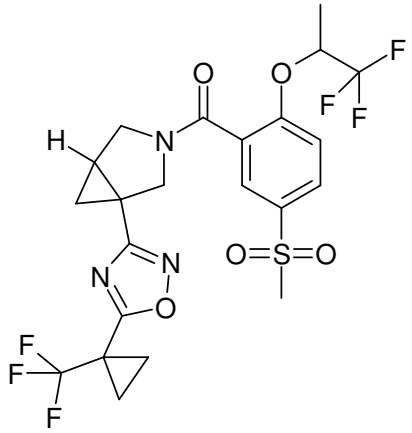
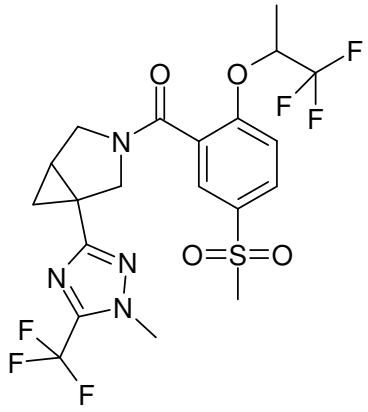
Familia de compuestos H: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(1-oxazol-2-il-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 20, (M;S);
Familia de compuestos I: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 21, (M;S); ejemplo 22, (X;S); ejemplo 23, (Y;S);
Familia de compuestos J: (1-Imidazo[1,2-a]piridin-2-il-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-meti-1-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 24, (M;S);
Familia de compuestos K: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-metil-tiazol-4-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 25, (M;S);
Familia de compuestos L: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-trifluorometil-tiazol-4-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		

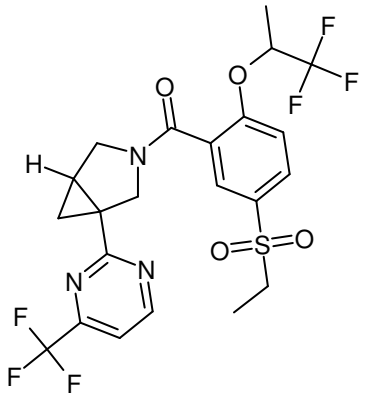
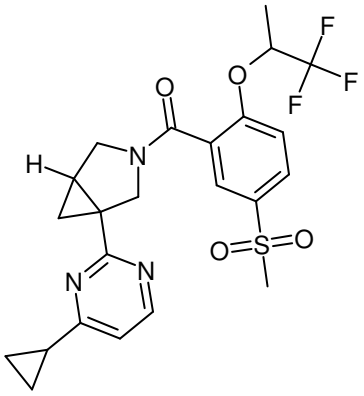
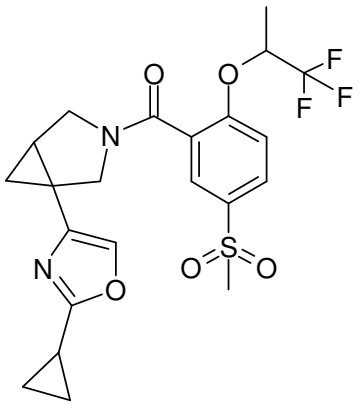
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 26, (M;S); ejemplo 27, (X;S); ejemplo 28, (Y;S); ejemplo 29, (M;R); ejemplo 30, (U;R); ejemplo 31, (V;R);
Familia de compuestos M: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(2-metil-oxazol-4-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 32, (M;S);
Familia de compuestos N: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 33, (M;S);
Familia de compuestos O: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 34, (M;S); ejemplo 35, (M;R);
Familia de compuestos P: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		

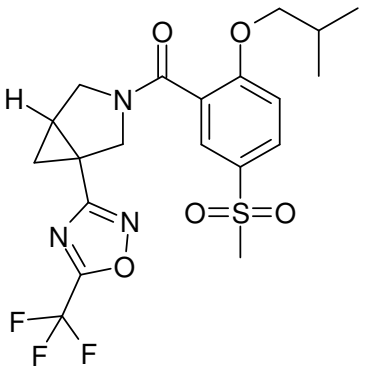
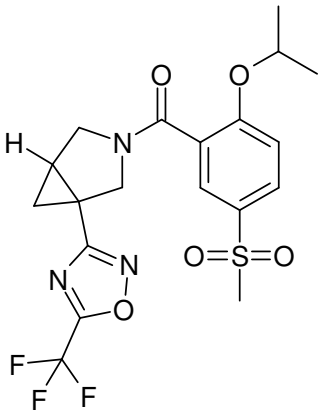
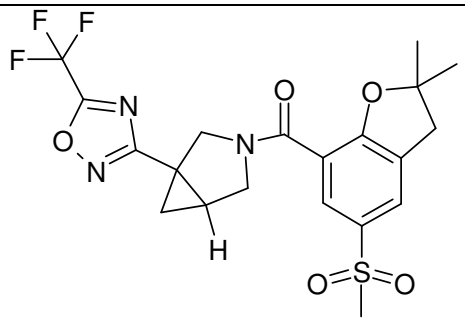
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 36, (M;S); ejemplo 37, (M;R); ejemplo 84, (X;S) ejemplo 85, (Y;S) ejemplo 86, (U;R) ejemplo 87, (V;R)
Familia de compuestos Q: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 38, (M;S);
Familia de compuestos R: 4-(2,2,2-Trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carbonil]-benzonitrilo		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 39, (M;M); ejemplo 88 (M;S); ejemplo 89 (X;S); ejemplo 90 (Y;S); ejemplo 91 (M;R);
Familia de compuestos S: [5-Etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 40, (M;S); ejemplo 92 (M;R); ejemplo 93 (U;R); ejemplo 94 (V;R);
Familia de compuestos T: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		

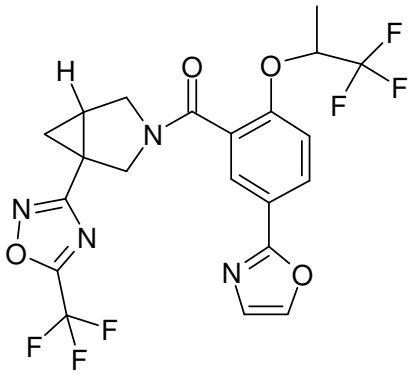
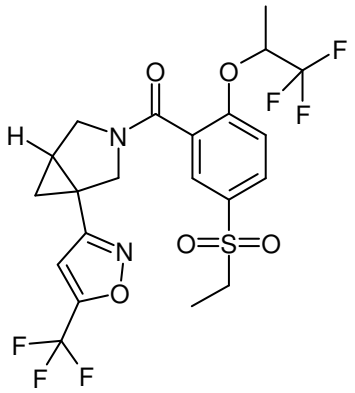
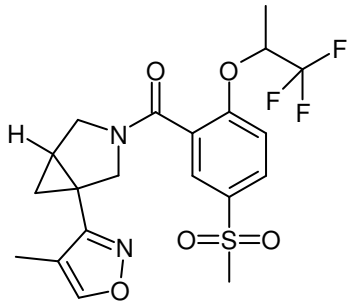
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 46, (M;S); ejemplo 47, (X;S); ejemplo 48, (Y;S); ejemplo 49, (M;R); ejemplo 50, (U;R); ejemplo 51, (V;R);
Familia de compuestos U: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 52, (M;S);
Familia de compuestos V: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 53, (M;S);
Familia de compuestos W: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 54, (M;S); ejemplo 55, (X;S); ejemplo 56, (Y;S);
Familia de compuestos X: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

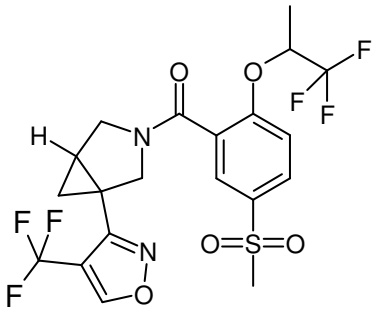
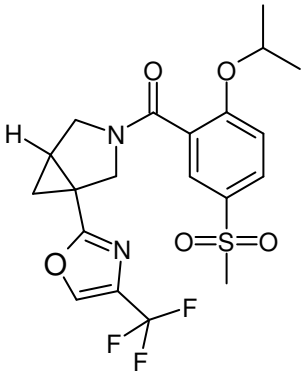
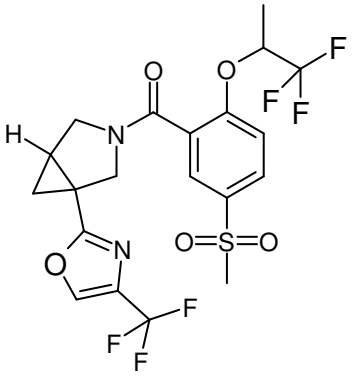
	(R;R;R) y (R;R;S) y (R;S;S) y (R;S;R) y (S;R;R) y (S;R;S) y (S;S;S) y (S;S;R)	ejemplo 57, (M;S;M)
Familia de compuestos Y: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(2,2,2-trifluoro-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 61 (M;S)
Familia de compuestos Z: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) fenil]-{1-[5-(3-metil-oxetan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 62 (M;S)
Familia de compuestos Za: {1-[5-(2,2-Difluoro-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		

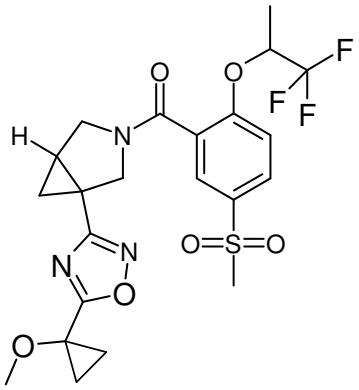
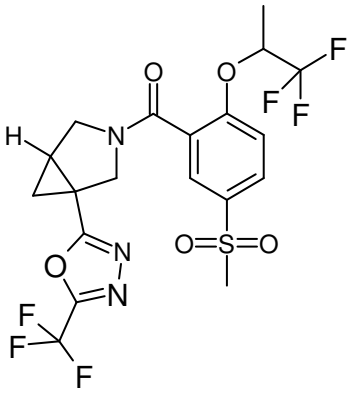
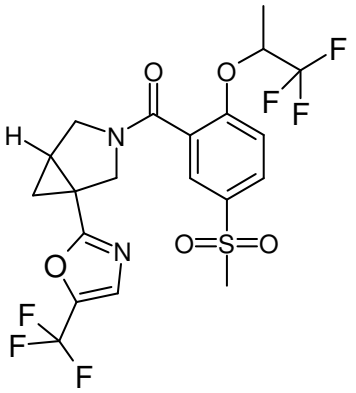
	(R;R;R) y (R;R;S) y (R;S;S) y (R;S;R) y (S;R;R) y (S;R;S) y (S;S;S) y (S;S;R)	Ejemplo 63 (M;S;M) Ejemplo 64 (M:R;M)
Familia de compuestos Zb: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il}-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 65 (M:S) Ejemplo 66 (X:S) Ejemplo 67(Y:S) Ejemplo 68 (M:R) Ejemplo 69 (U:R) Ejemplo 70 (V:R)
Familia de compuestos Zc: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 71 (M;S)
Familia de compuestos Zd: [5-Etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

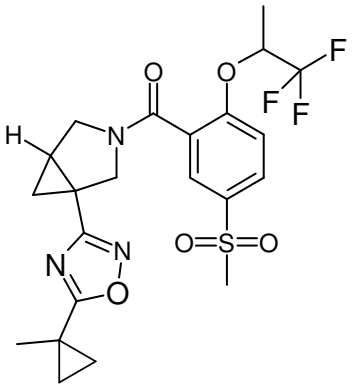
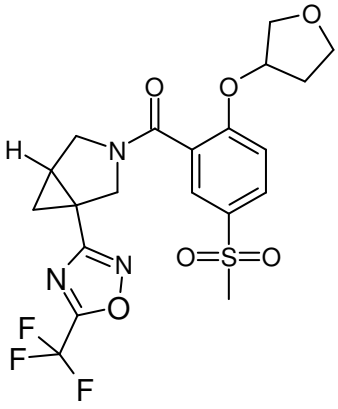
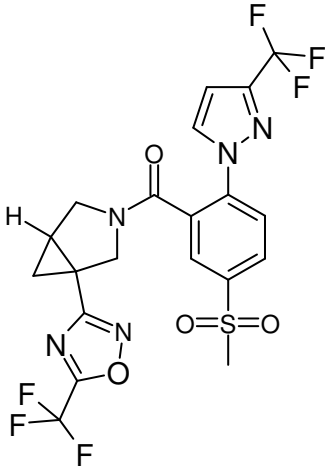
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 73 (M;S) Ejemplo 74 (X;S) Ejemplo 75 (Y;S) Ejemplo 76 (M:R) Ejemplo 77 (U:R) Ejemplo 78 (V:R)
Familia de compuestos Ze: [1-(4-Ciclopropil-pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 79 (M;R)
Familia de compuestos Zf: [1-(2-Ciclopropil-oxazol-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 80 (M;S) Ejemplo 81 (M;R) Ejemplo 82(U;R) Ejemplo 83 (V;R)
Familia de compuestos Zg: (2-Isobutoxi-5-metansulfonil-fenil)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

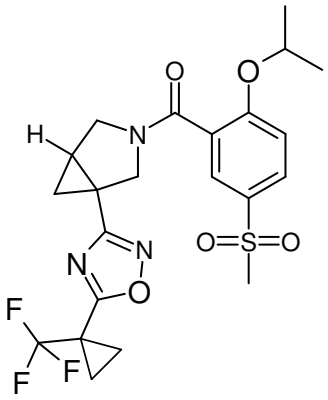
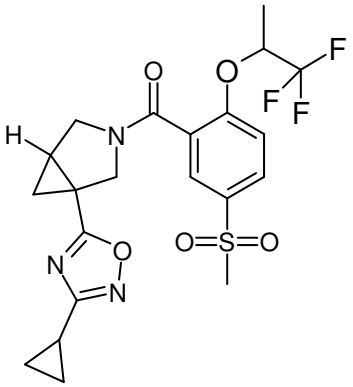
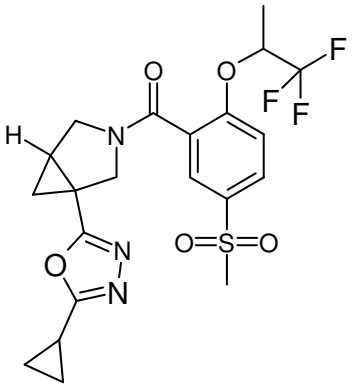
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	Ejemplo 95 (M1)
Familia de compuestos Zh: (2-Isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	Ejemplo 96 (M1) Ejemplo 97 (W) Ejemplo 98 (Z)
Familia de compuestos Zi: (5-Metansulfonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	Ejemplo 99 (M1)
Familia de compuestos Zj: [5-Oxazol-2-il-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

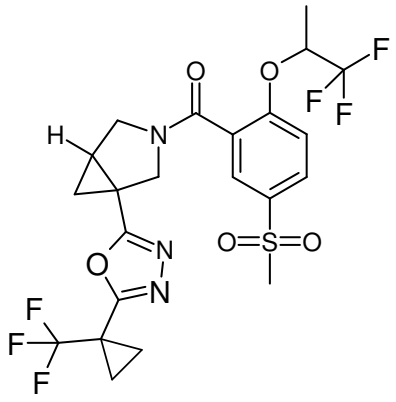
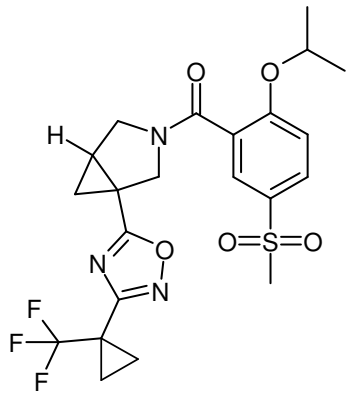
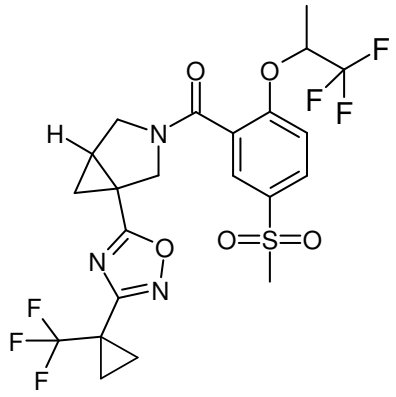
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	Ejemplo 100 (M;S)
Familia de compuestos ZI: [5-Etansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 102, (M;S); ejemplo 103, (X;S); ejemplo 104, (Y;S); ejemplo 105, (M;R); ejemplo 106, (U;R); ejemplo 107, (V;R)
Familia de compuestos Zm: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 108, (M;S);
Familia de compuestos Zn: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

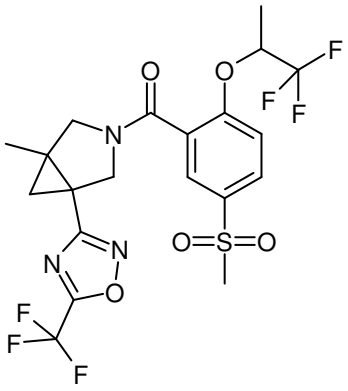
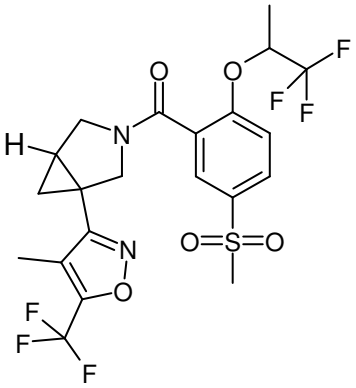
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 109, (M;S);
Familia de compuestos Zo: (2-Isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-[1-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	ejemplo 110, (M1); ejemplo 111, (W) ejemplo 112, (Z)
Familia de compuestos Zp: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 113, (M;R); ejemplo 114, (U;R) ejemplo 115, (V;R); ejemplo 136, (X;S); ejemplo 137, (Y;S);
Familia de compuestos: Zq: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(1-metoxi-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		

	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 116, (M;S); ejemplo 117, (X;S); ejemplo 118, (Y;S); ejemplo 119, (M;R); ejemplo 120, (U,R); ejemplo 121, (V,R);
Familia de compuestos: Zr: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 122, (M;R); ejemplo 123, (U;R); ejemplo 124, (V;R); ejemplo 125, (M;S); ejemplo 126, (X,S); ejemplo 127, (Y,S);
Familia de compuestos: Zs: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-oxazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 128, (M;R); ejemplo 129, (U;R); ejemplo 130, (V;R); ejemplo 131, (M;S); ejemplo 132, (X,S); ejemplo 133, (Y,S);
Familia de compuestos: Zt: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(1-metil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		

	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 134, (M;S); ejemplo 135, (M;R);
Familia de compuestos: Zu: [5-Metansulfonil-2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 138, (M,R); ejemplo 139, (U;R); ejemplo 140, (V;R)
Familia de compuestos: Zv: [5-Metansulfonil-2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenil]-[1-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	ejemplo 141, (M1);
Familia de compuestos: Zw: (2-Isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-{1-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		

	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	ejemplo 142, (W)
Familia de compuestos: Zx: [1-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 143, (X;S); ejemplo 144, (Y;S); ejemplo 145, (M;R)
Familia de compuestos: Zy: [1-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-[5-metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 146, (M;R); ejemplo 147, (M;S)
Familia de compuestos: Zz: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		

	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 148, (M;R); ejemplo 149, (U;R); ejemplo 150, (V;R); ejemplo 151, (M;S); ejemplo 152, (X;S); ejemplo 153, (Y;S)
Familia de compuestos: Zza: (2-Isopropoxi-5-metansulfonil-fenil)-{1-[3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		
	(R; R^3= ningún centro estereogénico) y (S; R^3= ningún centro estereogénico)	ejemplo 154, (M1)
Familia de compuestos: Zzb: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-{1-[3-(1-trifluorometil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 155, (M;S); ejemplo 156, (M;R)
Familia de compuestos: Zzc: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-metil-5-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		

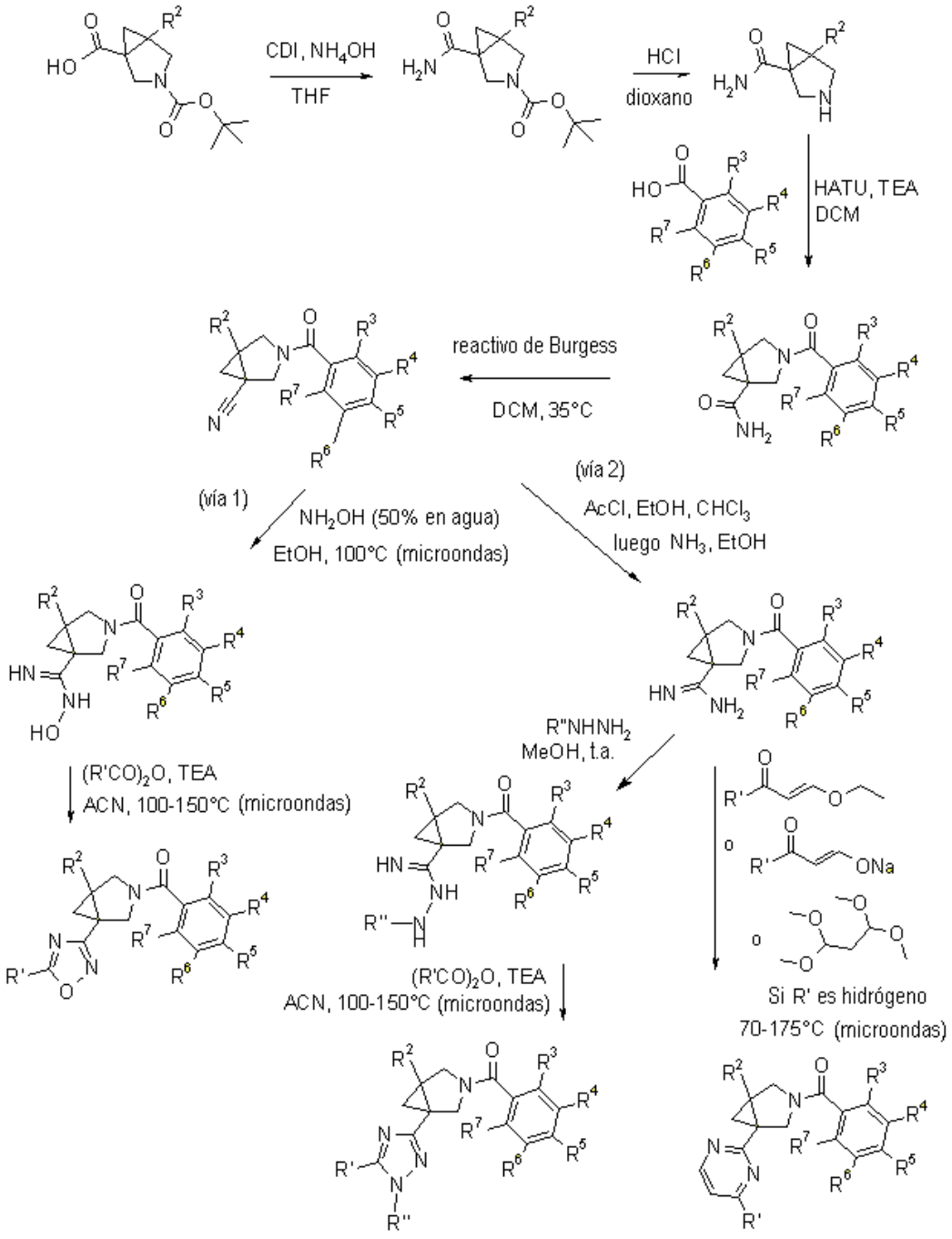
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 157, (M;S); ejemplo 158, (X;S); ejemplo 159, (Y;S)
Familia de compuestos: Zzd: [5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[1-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-metanona		
	(R;R) y (S;S) y (R;S) y (S;R);	ejemplo 160, (M;R); ejemplo 161, (U;R); ejemplo 162, (V;R); ejemplo 163, (M;S); ejemplo 164, (X;S); ejemplo 165, (Y;S)

y, de ser apropiado, sus sales, con preferencia, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y los solvatos de sus sales.

PREPARACIÓN

Los siguientes esquemas ilustrarán en general como preparar los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y los correspondientes compuestos intermediarios a modo de ejemplo. Los sustituyentes abreviados son como se definieron con anterioridad si no se definieron de otro modo dentro del contexto de los esquemas.

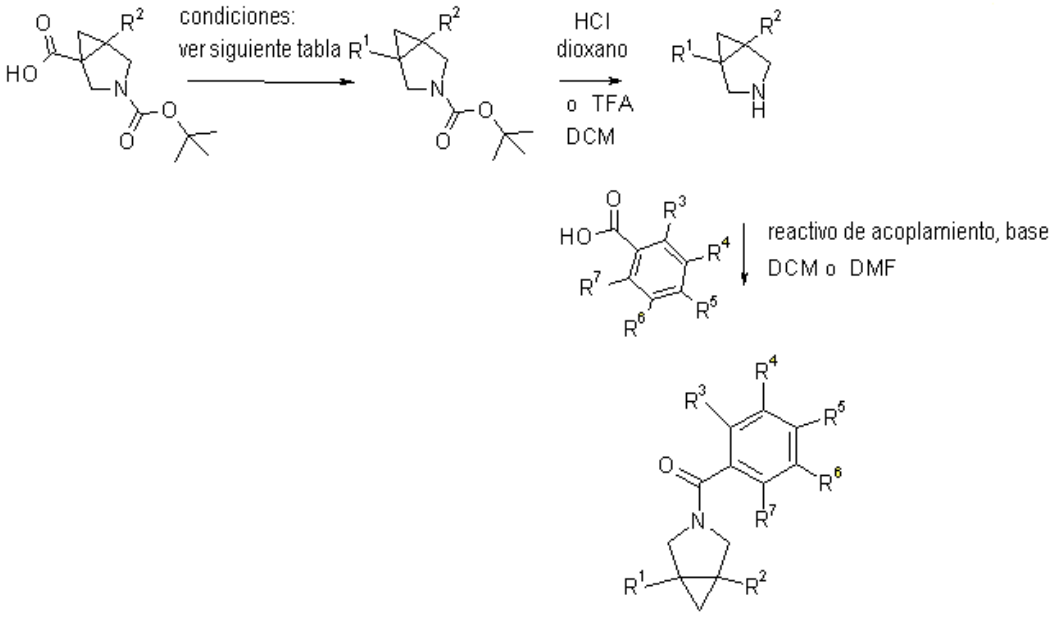
Esquema 1



En el esquema 1, todos los sustituyentes R^1 a R^7 tienen el significado definido para la fórmula general (I) y todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos. R' y R" = sustituyentes definidos para R^1.

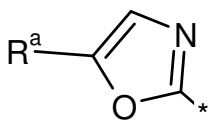
Esquema 1: En una primera etapa, un derivado de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico se acopla con hidróxido de amonio en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente apropiado como THF. El grupo protector Boc de la amida primaria resultante se desprotege con ácido clorhídrico en un solvente apropiado como dioxano. El producto resultante se acopla con derivados de ácido benzoico en un solvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y una base (por ejemplo, TEA o DIPEA). El grupo funcional amida primario de la benzamida resultante se convierte en un grupo funcional nitrilo usando reactivo de Burgess en DCM. Estos compuestos se hacen reaccionar con hidroxilamina (50% en agua) en EtOH a temperaturas elevadas bajo irradiación con microondas para dar las correspondientes amidoximas (via 1). Estos derivados se convierten luego en derivados de 1,2,4-oxadiazol después del tratamiento con anhídridos, una base (por ejemplo, TEA) y un solvente apropiado como ACN a temperatura elevada bajo irradiación de microondas. De modo alternativo, los nitrilos se convierten en las correspondientes amidinas después del tratamiento con AcCl en EtOH y $CHCl_3$ seguido por tratamiento con amoníaco en EtOH (via 2). Estos compuestos se hacen reaccionar con un derivado de 1,3-dicarbonilo o un equivalente sintético (por ejemplo, 1,1,3,3-tetrametoxipropano o 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona) para formar las correspondientes pirimidinas. De modo alternativo, las amidinas se hacen reaccionar con hidrazinas en MeOH para dar las correspondientes amidrazonas. Estos derivados se convierten luego en los derivados de 1,2,4-triazol después del tratamiento con anhídridos, una base (por ejemplo, TEA) y un solvente apropiado como ACN a temperatura elevada bajo irradiación con microondas.

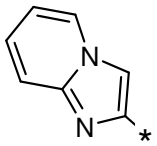
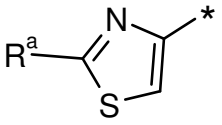
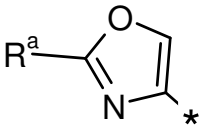
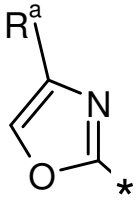
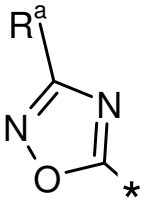
Esquema 2

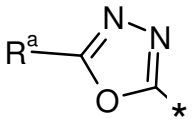
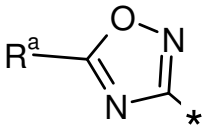
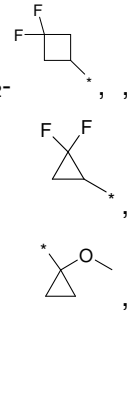
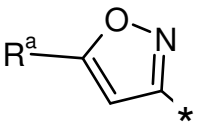
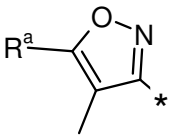


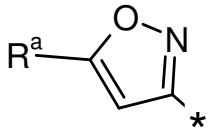
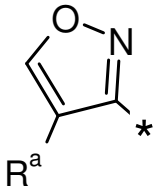
En el esquema 2, todos los sustituyentes R^1 a R^7 tienen el significado definido para fórmula general (I), todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos y específicamente el significado definido en la siguiente tabla.

Esquema 2: un derivado de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico se trata en condiciones enumeradas en la siguiente tabla para formar éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico sustituido con heteroarilo. R^a es un sustituyente de Het.

Condiciones como se mencionaron en el esquema 2	R^1	R^a
Reacción con un agente de acoplamiento (por ej. TBTU, etc.) y una base (por . ej. TEA) seguido por un 2-amino-alcohol. Oxidación con peryodinano de Dess-Martin en diclorometano o acetonitrilo. Tratamiento con reactivo de Burgess en THF a temperaturas elevadas.		H-, H_3C-, F_3C-

Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguido por tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido por ácido clorhídrico en dioxano. Reacción con a 2-amino-piridina en 1,2-dimetoxietano a temperaturas elevadas.		-
Reacción con cloruro de oxalilo en THF seguido por tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido por ácido clorhídrico en dioxano. Reacción con a tioamida en EtOH.		H_3C-, F_3C-
Reacción con cloruro de oxalilo en THF o DCM seguido de tratamiento con trimetilsilidiazometano seguido de ácido clorhídrico o bromhídrico. Reacción con una amida en 1-metil-2-pirrolidinona o EtOH a temperaturas elevadas		H_3C-, ciclopropilo
Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc.) en THF seguido de hidróxido de amonio Reacción con una halocetona en etanol a temperaturas elevadas en etanol o en dioxano opcionalmente seguido de tratamiento con cloruro de metansulfonilo y TEA en DCM		H_3C-, F_3C-
Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc) en DMF seguido de un derivado de N-hidroxiamidina (que se puede obtener del correspondiente nitrilo después del tratamiento con hidroxilamina y carbonato de potasio en agua/EtOH o de la correspondiente amida después del tratamiento con un anhídrido en THF a temperaturas elevadas seguido		H_3C-, F_3C-, ciclopropilo, 

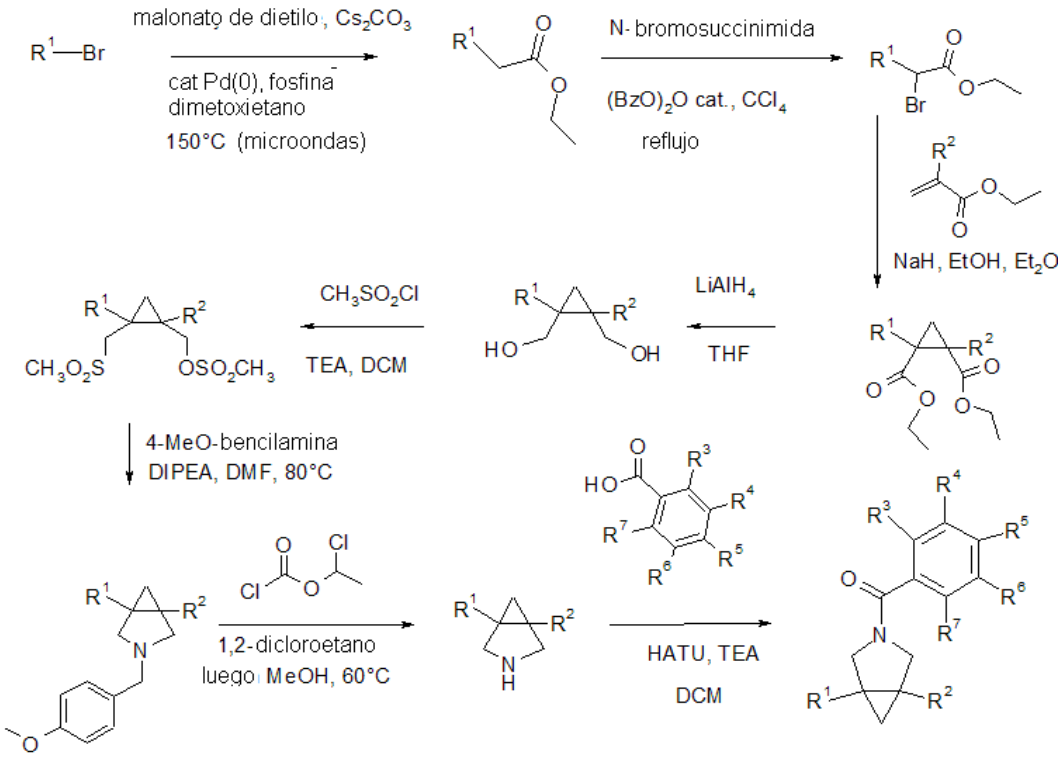
de hidroxilamina y carbonato de potasio en MeOH) a temperaturas elevadas		
Reacción con un agente de acoplamiento (por ej. TBTU, etc.) y una base (por ej. DIPEA) seguido por una hidrazida de ácido carboxílico. Tratamiento con reactivo de Burgess en 1,2-dicloroetano a temperaturas elevadas		H_3C-, ciclopropilo, F_3C-, 
Reacción con un agente de acoplamiento (por ej. CDI) en THF seguido por hidróxido de amonio Tratamiento con reactivo de Burgess en DCM a temperaturas elevadas Reacción con hidroxilamina en etanol a temperaturas elevadas Reacción an anhídrido y TEA en ACN a temperaturas elevadas		F_3C-, ciclopropil-, CH_3-, $CF_3C(CH_3)_2$-, CF_3CH_2- 
Reacción con CDI en DCM seguido por TEA y N,O-dimetilhidroxilamina Reacción con bromuro de metilmagnesio en THF Reacción con bis(trimetilsilil)amida de litio seguido por tratamiento con un éster en THF Reacción con clorhidrato de hidroxilamina en metanol a temperaturas elevadas Tratamiento con a TEA seguido por un cloruro de sulfonilo en DCM		F_3C-
a. Reacción con un agente de acoplamiento (por ejemplo, CDI, etc.) en DCM seguido de a base (por ejemplo, TEA) y N,O-dimetilhidroxilamina		F_3C-

Reacción con bromuro de etilmagnesio en THF Reacción con diisopropilamida de litio seguido de tratamiento con an acilimidazol en THF Reacción con clorhidrato de hidroxilamina en metanol a temperaturas elevadas Tratamiento con TEA seguido de un cloruro de sulfonilo en DCM;		
Reacción con hidruro de litio y aluminio en THF Reacción con peryodinano de Dess-Martin en DCM Reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en EtOH y agua Reacción con N-clorosuccinimida en DMF a 40 °C Tratamiento con un haloalqueno y TEA en DCM o $CHCl_3$		H_3C-, F_3C-
Reacción con hidruro de litio y aluminio en THF Reacción con peryodinano de Dess-Martin en DCM Reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en EtOH y agua Reacción con N-clorosuccinimida en DMF a 40 °C Tratamiento con un éter enólico y TEA en DCM		H_3C-, F_3C-

Los derivados de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico Het-sustituido resultado se desprotegen con ácido clorhídrico o TFA en un solvente apropiado como dioxano. Los productos resultantes se acoplan con derivados de ácido benzoico en un solvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y una base (por ejemplo, TEA o

DIPEA).

Esquema 3

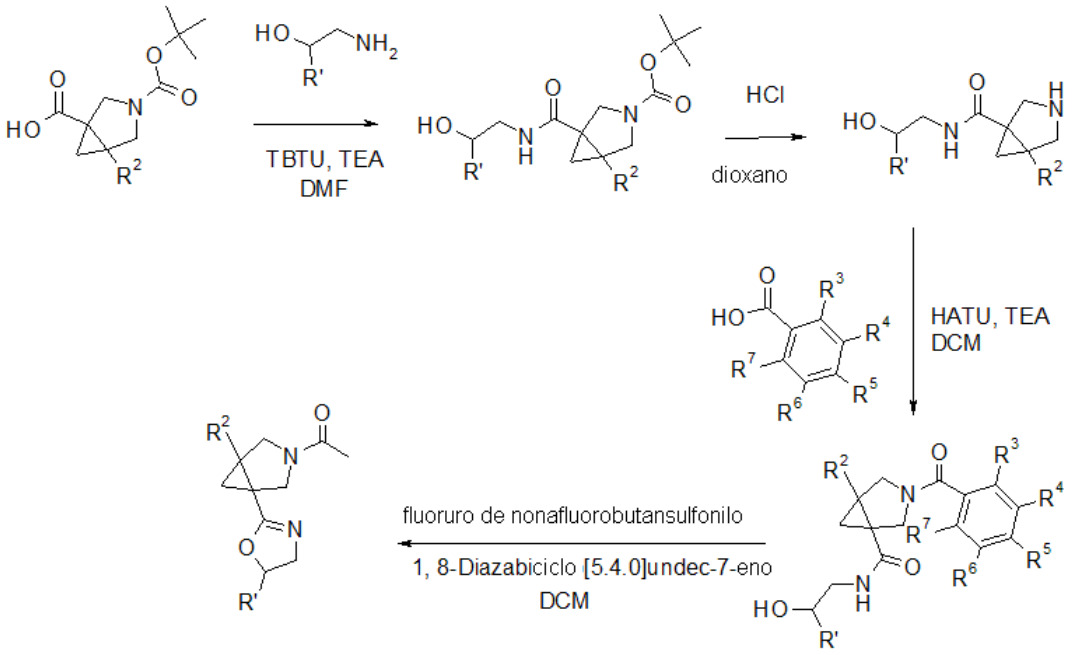


En el esquema 3, todos los sustituyentes R^1 a R^7 tienen el significado definido para fórmula general (I) y todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos. R^1-Br en la primera etapa: Br está unido a un átomo de carbono.

Esquema 3: En una primera etapa, se tratan bromuros de heteroarilo con un derivado de malonato, una base (por ejemplo, carbonato de cesio), un catalizador de Pd (0) (por ejemplo, Pd_2dba_3) y una fosfina (por ejemplo, t-Bu_3P) en un solvente apropiado como dimetoxietano a temperaturas elevadas. Los derivados sustituidos con acetilo resultantes se broman con una fuente de bromo (por ejemplo, N-bromosuccinimida) y un iniciador de radicales (por ejemplo, peróxio de benzoílo) en un solvente apropiado como tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas. Los bromuros resultantes se tratan, a su vez, con un derivado de acrilato, una base (por ejemplo, NaH) y etanol en éter dietílico para dar un derivado de ciclopropano. Los dos grupos funcionales de éster de tales compuestos se convierten en un diol acoplado usando un agente de reducción (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio) en un solvente apropiado como THF. Los dioles se convierten, a su vez, para dar grupos tales como mesilatos

después del tratamiento con cloruro de metansulfonilo, una base (por ejemplo, TEA) en DCM. El cierre del anillo en derivados de pirrolidina se lleva a cabo empleando una amina (por ejemplo, 4-MeO-bencilamina), una base (por ejemplo, DIPEA) en un solvente apropiado como DMF a temperaturas elevadas. NH-pirrolidines se obtienen por desprotección de tales compuestos, por ejemplo, en el caso de 4-MeO-bencil-protección por tratamiento con 1-cloroetilcloroformiato en 1,2-dicloroetano seguido por MeOH a temperaturas elevadas. Los productos resultantes se acoplan con derivados de ácido benzoico en un solvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y una base (por ejemplo, TEA o DIPEA).

Esquema 4

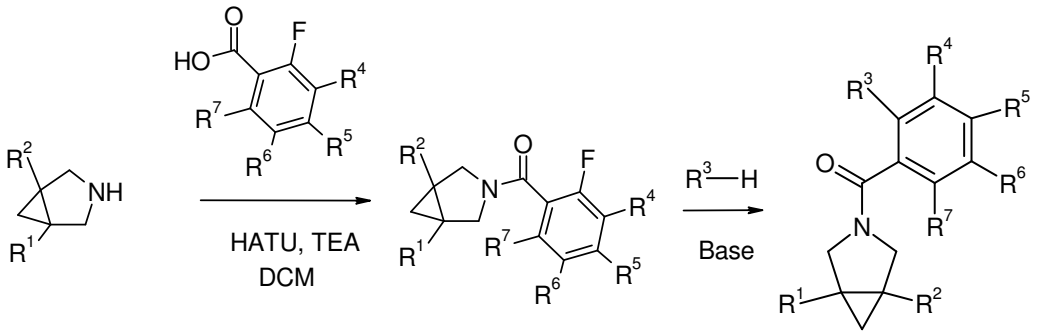


En el esquema 4, todos los sustituyentes R^2 a R^7 tienen el significado definido para la fórmula general (I) y todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos. R' = un sustituyente definido para R^1, por ejemplo, $-CF_3$.

Esquema 4: En una primera etapa, un derivado de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico se acopla con un aminoalcohol en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, TBTU), una base (por ejemplo, TEA) un solvente apropiado como DMF. El grupo protector Boc de las amidas resultantes se desprotegen con ácido clorhídrico en un solvente apropiado como dioxano. Los productos resultantes se acoplan con derivados de ácido benzoico en un solvente

apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o TBTU) y una base (por ejemplo, TEA o DIPEA). La formación del dihidro-oxazol se realiza después del tratamiento con fluoruro de nonafluorobutansulfonil, una base (por ejemplo, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno) en DCM.

Esquema 5

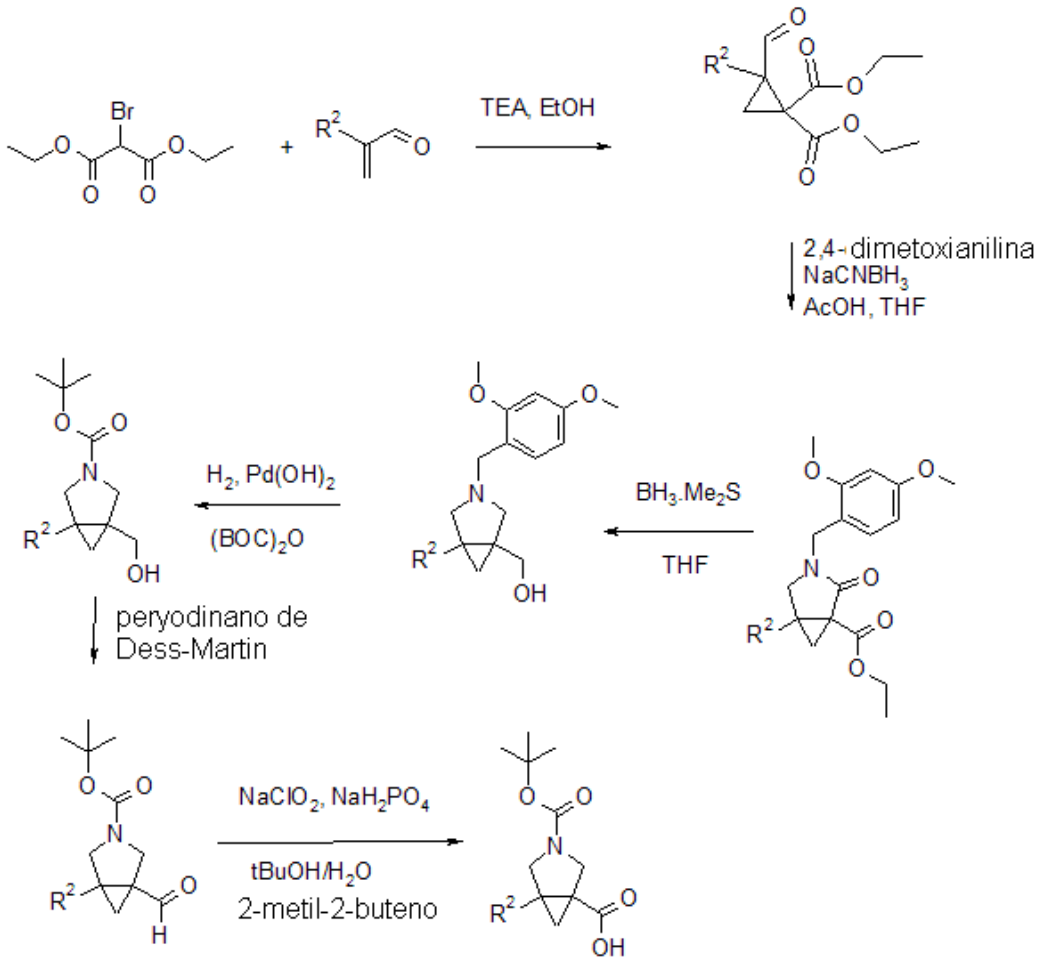


En el esquema 5, todos los sustituyentes R^1 a R^7 tienen el significado definido para fórmula general (I) y todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos.

Esquema 5: En una primera etapa, un derivado de 1-heteroaril-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano se acopla con fluoro-derivados de ácido benzoico en un solvente apropiado como DMF y en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU) y una base (por ejemplo, DIPEA). R^3 se instala posteriormente por sustitución de flúor después del tratamiento con R^3-H y una base (por ejemplo, NaH o KOtBu) en un solvente apropiado como THF o DMF.

Los derivados de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico están disponibles de vendedores comerciales o, de forma alternativa, se pueden sintetizar de acuerdo con el alcance descrito en el Esquema 6.

Esquema 6



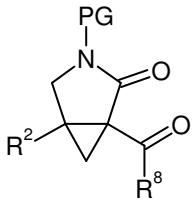
En el esquema 6, el sustituyente R^2 tiene el significado definido para la fórmula general (I) y todas las formas de realización de la invención que se refieren directamente a ellos.

Esquema 6: En una primera etapa, un derivado de bromo-malonato se trata con un derivado de acrilato, una base (por ejemplo, TEA) en etanol para dar un derivado de ciclopropano. Un anillo de pirrolidona se construye luego sometiendo este compuesto a condiciones de aminación reductiva. La pirrolidona se convierte, a su vez, en un derivado de pirrolidina con un agente de reducción (por ejemplo, complejo de borano-dimetilsulfuro). N-Boc-pirrolidinas se obtienen por desprotección de tales compuestos, por ejemplo, en el caso de 2,4-dimetoxi-bencil-protección por hidrogenación catalizada con metal, en presencia de bicarbonato de di-ter-butilo. Los derivados de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico se preparan por oxidación

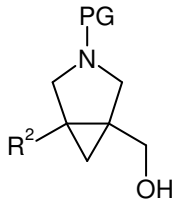
de los correspondientes alcoholes, por ejemplo, por tratamiento con peryodinano de Dess-Martin seguido por clorito de sodio.

Los procesos anteriores de preparación de acuerdo con los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 están entre otros aspectos de la presente invención.

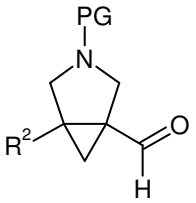
Los compuestos intermediarios tal como se destacan en los procesos anteriores para la preparación de acuerdo con los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 constituyen otro aspecto de la presente invención, específicamente respecto de los compuestos intermediarios de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) siguientes:



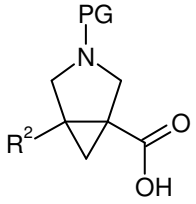
fórmula general (II)



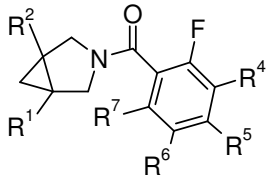
fórmula general (III)



fórmula general (IV)



fórmula general (V)



fórmula general (VI)

en donde en cada una de esas fórmulas independientes

R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado definido para fórmula general (I), todas las formas de realización que se refieren a ella y específicamente el significado definido en la tabla tal como se destaca para el esquema 2.

R^8 es alquil C_{1-4}-O-, opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cada uno de los grupos de fluoro, cloro, bromo, -CN, alquil C_{1-4}-O-, alquilo C_{1-4}-, fenilo y bencilo, en donde el fenilo y el bencilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cada uno de los grupos de fluoro, cloro, bromo, -CN, alquil C_{1-4}-O-, alquilo C_{1-4}-;

PG: es grupo protector para una función amino tal como se destaca en: Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4.ª edición (30 de octubre de 2006).

Los grupos protectores preferidos son ter-butoxicarbonil-, 9-fluorenilmetoxicarbonil-, bencilo-, 2,4-dimetoxibencilo-.

Se prefieren específicamente aquellos compuestos intermediarios de acuerdo con las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI), en donde cualquiera de los sustituyentes R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado de acuerdo con los compuestos específicos de ejemplo de las familias de compuestos de la Tabla 1 en combinación con PG siendo ter-butoxicarbonilo-, 9-fluorenilmetoxicarbonilo-, bencilo-, 2,4-dimetoxibencilo-.

Entre los compuestos intermediarios de máxima preferencia, se hallan aquellos de acuerdo con las fórmulas generales (III), (V) y (VI).

Los compuestos intermediarios de acuerdo con las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) se pueden preparar de acuerdo o análogamente a los procesos destacados en los esquemas 1 a 6 y con respecto a los grupos protectores para la función nitrógeno de la plantilla de 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-, en las condiciones para la adición de estos grupos protectores y su eliminación tal como se destaca en el manual antes mencionado de Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención se refiere a compuestos, que se consideran eficaces en el tratamiento de enfermedades (compuestos activos de acuerdo con la fórmula general (I) y específicamente las clases de familias de compuestos y los miembros de los mismos). Estos compuestos activos de acuerdo con la invención son inhibidores eficaces y selectivos del transportador de glicina 1 (GlyT1). Por lo tanto, los conceptos médicos expuestos anteriormente, específicamente en el Capítulo "Antecedentes de la Invención", en la parte de introducción de esta memoria descriptiva, se consideran de alto interés como campo de aplicación para los compuestos activos de la presente invención. Los compuestos activos de la presente invención pueden utilizarse para el desarrollo de medicamentos. Tales medicamentos serán preferentemente utilizados en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de GLyT1 puede evolucionar en un efecto terapéutico, profiláctico o modificador de la enfermedad. Con preferencia, los medicamentos se han de usar para tratar enfermedades tales como psicosis, disfunción de la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia (síntomas positivos y negativos y alteración cognitiva asociada con esquizofrenia), demencia tales como enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están alterados, tales como trastornos de déficit de atención, epilepsia y/o trastorno

bipolar.

Los medicamentos son para usar en un método, de preferencia un método terapéutico, o en un método para mejorar la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria, como las que ocurren en particular en condiciones, enfermedades y/o síndromes tales como: deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve anmésico, deterioros de aprendizaje y memoria relacionados con la edad, pérdidas de memoria, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia que se produce después de accidentes cerebrovasculares (demencia después de accidente cerebrovascular), la demencia postraumática, trastornos generales de la concentración, trastornos de concentración en los niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad prodromal de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, inclusive el síndrome de Pick, la enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la demencia por VIH, la epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, la psicosis de Korsakoff o el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, trastorno esquizo-afectivo o trastorno bipolar.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad al que se puede acceder mediante inhibición GlyT1, e particular, los trastornos del sueño como el insomnio o la narcolepsia, trastorno bipolar, depresión, trastornos por uso de sustancias / trastornos de abuso, trastornos de la audición, trastorno de déficit de atención (hiperactividad), dolor inflamatorio, dolor neuropático o trastornos del espectro autista.

Por lo tanto, el aspecto médico de la presente invención se puede resumir en que se considera que un compuesto según la fórmula (I) como se define aquí, en particular, las especies específicamente definidas o compuestos activos para uso en o como un medicamento. Es preferible que un medicamento de este tipo sea para un método terapéutico o profiláctico, preferentemente para un método terapéutico en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad del SNC, el cual tratamiento es accesible por la inhibición de GLyT1.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición de GLyT1.

En un uso alternativo, el medicamento es para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (síntomas positivos y negativos) o deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o asociado con la esquizofrenia.

En un aspecto adicional de la invención, la presente invención se refiere al método de tratamiento o prevención de una afección o enfermedad seleccionados entre los grupos arriba mencionados de las condiciones y enfermedades, en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo de acuerdo con la invención en un ser humano en necesidad del mismo.

El intervalo de dosis de un compuesto activo de la presente invención aplicable por día es usualmente de 01, a 5.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg, preferiblemente de 2 a 500 mg, más preferiblemente de 5 a 250 mg, más preferiblemente aún, de 10 a 100 mg. Una unidad de dosificación (por ejemplo un comprimido) puede contener preferiblemente entre 2 y 250 mg, con especial preferencia entre 10 y 100 mg de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos activos de la invencion para su uso en un método terapéutico o para su uso como un medicamento. Si se indica el método terapéutico o el medicamento, es preferiblemente para el tratamiento de una condición o una enfermedad seleccionadas del grupo de condiciones o enfermedades como se indica arriba en este capítulo, que se titula "**MÉTODO DE TRATAMIENTO**".

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los preparados adecuados para la administración de los compuestos activos de acuerdo con la invención serán evidentes para aquellos con la habilidad ordinaria en la técnica e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, tabletas, soluciones, jarabes, elixires, bolsitas, inyectables, e inhalables y polvos, etc. El contenido del/de los compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debería estar en el intervalo de 0,05 a 90 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso de la composición como un todo.

Pueden obtenerse comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos activos de acuerdo con la fórmula (I) con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, portadores, adyuvantes, desintegrantes, agentes tensioactivos, aglutinantes y / o lubricantes. Los comprimidos también pueden consistir

en varias capas.

Ejemplos

Ejemplos que pueden ilustrar posibles formulaciones farmacéuticas, sin que se pretenda que sean limitativos:

La expresión "sustancia activa" se refiere a uno o más compuestos activos de acuerdo con la invención, incluyendo las sales de los mismos. En el caso de una de las combinaciones antes mencionadas con una o más sustancias activas adicionales, la expresión "sustancia activa" también puede incluir las sustancias activas adicionales. Deben tenerse en cuenta los procedimientos estándar para la preparación de cualquiera las formulaciones farmacéuticas aquí mencionadas.

CÁPSULAS DE GALATINA DURAS	
Sustancia activa	150,0 mg
Lactosa	87,0 mg
Almidón de maíz (seco)	80,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
	320,0 mg

COMPOSICIÓN PARA SUPOSITORIOS	
Sustancia activa	150,0 mg
Polietilenglicol 1500	550,0 mg
Polietilenglicol 6000	460,0 mg
Polioxietilen sorbitan monoestearato	840,0 mg
	2000.0 mg

COMPRIMIDOS		
Sustancia activa	100,0 mg	150 mg
Lactosa	80,0 mg	89,0 mg
Almidón de maíz	34,0 mg	40,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,0 mg	10 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg	1,0 mg
	220,0 mg	300,0 mg

TERAPIA COMBINADA /

COMBINACIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS ACTIVAS

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación en la cual se administra un compuesto activo según la presente invención junto con otro compuesto activo. En consecuencia, la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que proveen una combinación tal de ingredientes activos, en donde uno de las cuales es un compuesto activo de la presente invención. Tales combinaciones pueden ser combinaciones de dosis fijas (los ingredientes activos que van a ser combinadas son objeto de la misma formulación farmacéutica) o combinaciones de dosis libres (los ingredientes activos están en formulaciones farmacéuticas separadas).

En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a

una combinación de cada uno de los compuestos activos de la presente invención, preferiblemente al menos un compuesto activo según la presente invención, con otro compuesto activo, por ejemplo, seleccionado del grupo de los antipsicóticos tales como haloperidol, clozapina, risperidona, quetiapina, aripripazole, asenapina y la olanzapina, los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y los inhibidores duales de la reabsorción de serotonina/noradrenalina; los estabilizadores del estado de ánimo, como valproato de litio y la lamotrigina, los inhibidores de la secretasa beta, los inhibidores de la gamma-secretasa; los moduladores de la gamma-secretasa, los inhibidores de la agregación amiloide, como por ejemplo, las sustancias neuroprotectoras y/o modificadores de la enfermedades, de acción directa o indirecta; los antioxidantes, tales como por ejemplo vitamina E, ginko biloba o ginkolide; sustancias anti-inflamatorias, tales como por ejemplo Inhibidores de Cox, los NSAIDS que a título adicional o exclusive tienen propiedades que reducen el A beta (Abeta), los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, como las estatinas, inhibidores de la acetilcolina esterasa, como el donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, los antagonistas del receptor NMDA, como por ejemplo, memantina, los agonistas de los receptores AMPA, los moduladores de los receptores AMPA positivos, AMPkines, los inhibidores del transportador de glicina 1; el receptor de la monoamina reabsorción de la serotonina, sustancias que modulan la concentración o la liberación de neurotransmisores, sustancias que inducen la secreción de la hormona de crecimiento tales como mesilato ibutamoren y capromorelina; CB-1 del receptor de antagonistas o agonistas inversos, los antibióticos como la minociclina o; PDE1, la PDE2, PDE4 PDE5, PDE9 o PDE10 inhibidores, los agonistas de los receptores GABA inversas; GABAA alfa5 agonistas de los receptores, los antagonistas inversos del receptor GABA, los agonistas de los receptores nicotínicos o agonistas parciales o moduladores positivos, los agonistas de los receptores nicotínicos alfa4beta2 o agonistas parciales o moduladores positivos; los alfa7 agonistas de los receptores nicotínicos o agonistas parciales, antagonistas de los receptores de histamina H3, 5-HT4 agonistas del receptor o los agonistas parciales; los 5-HT6 antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, antagonistas del calcio, agonistas de los receptores muscarínicos M1 o agonistas parciales o moduladores positivos, los antagonistas de los receptores muscarínicos M2, M4 antagonistas de los receptores muscarínicos; los receptores muscarínicos M4 moduladores positivos alostéricos; los receptores de glutamato metabotrópicos 5 moduladores alostéricos positivos; receptores de glutamato metabotrópicos 2 antagonistas; receptores de

glutamato metabotrópicos 2/3 agonistas; receptores de glutamato metabotrópicos 2 moduladores alostéricos positivos y otras sustancias que modulan los receptores o enzimas de una manera tal que se incrementa la eficacia y/o la seguridad de los compuestos activos de acuerdo con la invención y/o se reducen los efectos secundarios no deseados.

Los compuestos activos según la invención también puede utilizarse en combinación con inmunoterapias tales como por ejemplo la inmunización activa con Abeta o sus partes o la inmunización pasiva con anticuerpos anti-Abeta humanizados o fragmentos de anticuerpos para el tratamiento de las enfermedades y condiciones anteriormente mencionadas.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con otros agentes antipsicóticos tales como haloperidol, flupentixol, fluspirileno, clorprotixeno, protipendilo, levomepromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, sulpirida, zotepina, sertindol, flufenazina, perfenazina, perazina, promazina, clorpromazina, levomepromazina, benperidol, bromperidol, pimozida, melperona, pipamperona, iloperidona, asenapina, perospirona, blonanserina, lurasidona.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con antidepresivos tales como clorhidrato de amitriptilina imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL).

O los compuestos activos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL) escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnaciprano (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensmo y tesofensina.

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden proporcionar simultáneamente en una y la misma forma de dosificación, es decir, en forma de una preparación de combinación, por ejemplo los dos componentes se pueden incorporar en un comprimido, por ejemplo en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación puede ser provista también por separado, en forma de

una combinación libre, es decir, los compuestos activos de la presente invención se proporcionan en una forma de dosificación y uno o más de los participantes en la combinación antes mencionada se proporciona en otra forma de dosificación. Estas dos formas de dosificación pueden ser formas de dosificación iguales, por ejemplo un co-administración de dos comprimidos, uno de los cuales contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo de la presente invención y una que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del otro participante en la combinación, antes mencionada. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Puede proveerse cualquier tipo de forma de administración adecuada.

El compuesto activo de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa, pueden ser utilizados simultáneamente o en momentos escalonados, pero particularmente cerca juntos en el tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se dan al paciente juntos; si se administra en momentos escalonados las dos sustancias activas se administran al paciente sucesivamente dentro de un período de menos de o igual a 12, particularmente menor que o igual a 6 horas.

Las formas de dosificación o de administración no están limitadas; en el marco de la presente invención puede utilizarse cualquier forma de dosificación adecuada. A título de ejemplo, las formas de dosificación pueden ser seleccionadas a partir de preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas, grageas, polvos, pastillas, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosos tales como aerosoles, atomizadores y similares.

Las formas de dosificación se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada para suministrar una dosis única de cada componente activo que se halle presente. En función de la vía de administración y de la forma de dosificación los ingredientes se seleccionan en consecuencia.

La dosificación para los integrantes de la combinación antes mencionados puede ser convenientemente de 1/5 de la dosis normalmente recomendada más baja hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

Las formas de dosificación se administran al paciente por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día en función de la naturaleza de la formulación. En el caso de formulaciones de liberación prolongada o retardadora o de otras formulaciones farmacéuticas, puede

aplicarse de manera diferente (por ejemplo, una vez por semana o cada mes, etc.). Se prefiere que los compuestos activos de la invención sean administrados tres veces por día, o menos, una o dos veces por día.

ENSAYO BIOLÓGICO

***Efecto in vitro*:**

El efecto in vitro de los compuestos activos de la invención puede demostrarse mediante el siguiente ensayo biológico.

Protocolo de ensayo de GlyT1:

Unas células que expresan sea por vía endógena las células JAR similar al transportador GlyT1 (células humanas de coriocarcinoma placentarios; por ejemplo, el documento WO 2008/002583) o células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano; Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology 30:1963-1985) o neuronas primarias o células que han sido transfectadas con un plásmido que codifica el ADNc de un transportador GlyT1 funcional y que de forma estable o transitoria expresan GlyT1 (por ejemplo, el documento WO 2006/08200), pueden ser utilizadas para controlar la absorción de glicina en las células. Los diferentes protocolos para la determinación de la absorción de glicina en las células descritas anteriormente pueden ser aplicados con el fin de identificar y clasificar los compuestos que interfieren con la absorción de glicina en la célula seleccionada.

Los compuestos descritos en los ejemplos siguientes se caracterizaron utilizando células humanos SK-N-MC (número ATCC HTB-10) que por vía endógena expresan el transportador de GlyT1 que es responsable de la absorción de glicina en estas células y la absorción de glicina en estas células se controla mediante el formato de ensayo Cytostar-T (GE Healthcare, RPNQ0162) que se basa en la glicina radiactiva absorbida por las células y puesto en proximidad con el centellante contenido dentro de la base de la placa. La desintegración radiactiva se convierte en una señal de luz basada en la integración de la matriz de centelleo en la placa de ensayo. La absorción se registra como cinética y se utiliza la pendiente de los recuentos medidos a través del tiempo para calcular el CI_{50}.

En detalle, unas células SK-N-MC fueron sembradas en placas de ensayo Cytostar-T de 96 cavidades con una densidad de 200.000 células /cavidad y se cultivaron durante 16-18 horas hasta confluencia en medio de cultivo como se recomienda por la ATCC. Antes de iniciar el ensayo, las células se lavan una vez con

HBSS (solución de sal tamponada de Hank; Sigma, H8264) cont. 5 mM de alanina (que en la presente lleva la designación HBSS / Ala) y seguidamente se añaden los reactivos siguientes:

1. 80 µl/cavidad de HBSS/Ala
2. 20 µl/cavidad de HBSS/Ala que contiene 6x la concentración del compuesto en DMSO al 6%
3. aprox 5-10 min de incubación
4. 20 µl/cavidad de 3 µM glycine (^{3}H-glicina (Perkin Elmer, NET004001MC, actividad especifica: 52 Ci/mmol; diluido 1:1 con glicina no etiquetada) en HBSS/Ala.

En el ensayo final, la concentración de glicina es 500 nM (250 nm derivados de la ^{3}H glicina de Perkin Elmer, 250 nM de glicina no marcada), la concentración de DMSO es del 1%.

Inmediatamente después de la adición de la ^{3}H-glicina se coloca la placa de ensayo en un contador de Micro-Beta (Perkin Elmer) y la señal se registra durante 60 min.

Para el cálculo de la absorción, se determina la pendiente en el rango lineal de la cinética utilizando GraphPadPrism y para las distintas vertientes en las concentraciones seleccionadas IC_{50} se calculan mediante calce de curva en base al software GraphPadPrism.

Se determina la absorción máxima de la glicina en cada experimento mediante incubación de células SK-N-MC con sustrato pero sin inhibidor. La absorción no específica de glicina por las células se determina mediante la incubación de las células con el sustrato y inhibidor de referencia GlyT1 por ejemplo 10 µm RG-1678 mM (Pinard et al., 2010, J. Med. Chem.. 53 (12) :4603-14).

Los compuestos se diluyen a partir de soluciones de trabajo 10 mM y, en general, para la determinación de IC_{50} se utilizan 8 concentraciones del compuesto.

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
1	39
2	18
3	1016
4	9
5	1375
6	16.5
7	4

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
8	474
9	18
10	42
11	175
12	18
13	9
14	67

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
15	14
16	10
17	157
18	106
19	5
20	101
21	21

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
22	5
23	181
24	911
25	22
26	8
27	5
28	1438
29	11
30	5
31	1005
32	26
33	190
34	98
35	101
36	62
37	34
38	89
39	143
40	19
41	6
42	6
43	251
44	397
45	2
46	29
47	7
48	886
49	19
50	6
51	461
52	15
53	70
54	16
55	22
56	233
57	354
58	17
59	8
60	372

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
61	8
62	10
63	10
64	4
65	9
66	4
67	100
68	7
69	3
70	155
71	184
72	17
73	9
74	4
75	110
76	10
77	113
78	7
79	6
80	3
81	6
82	782
83	3
84	16
86	20
87	2362
88	168
89	97
90	2247
91	112
92	25
93	11
94	2911
95	131
96	27
97	8
98	1895
99	291
100	916

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
101	15
102	18
103	7
104	292
105	7
106	248
107	5
108	10
109	45
110	1134
111	257
113	216
114	171
116	10
117	6
118	700
119	11
120	6
121	349
122	21
123	13
124	503
125	31
126	16
127	2659
128	6
129	147
130	3
131	19
132	3
133	403
134	8
135	7
136	120
138	261
139	253
140	3000
141	764
142	3

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
143	7
144	164
145	7
146	9
147	18
148	9
149	8
150	232

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
151	10
152	10
153	1200
154	72
155	36
156	11
157	147
158	85

N.° de ejemplo	IC50 [nM]
159	953
160	8
161	9
162	387
163	16
164	28
165	394

Se prefieren los compuestos con un valor de IC_{50} de entre >1 y 1000 nM, se prefieren más los compuestos activos con un valor de IC_{50} de entre >1 y 500 nM, se prefieren más aún los compuestos con un valor de IC_{50} de entre >1 y 150 nM.

Efecto in vivo:

Se cree que los resultados de eficacia in vivo positivos de los compuestos activos de la presente invención se traducen en una eficacia in vivo.

El efecto in vivo de los compuestos activos de esta invención puede ser probado con respecto al incremento de la glicina en CSF de acuerdo con Perry et al. 2008 (Neuropharmacology 55:743-754), en la prueba de híper locomoción inducida por psicoestimulante según Boulay et al. 2008 (Pharmacol. Biochem. Behav. 91:47-58) o la prueba de reconocimiento social de acuerdo con Shimazaki et al. 2010 (Psycopharmacology 209:263-270). Para más información sobre las pruebas biológicas, también se hace referencia a estas 3 citas.

Además de la propiedad de inhibición hacia el transportador GlyT1 objetivo, los compuestos activos según la presente invención pueden proveer otras propiedades farmacocinéticas ventajosas.

Por ejemplo los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden mostrar una o más ventajas en el ámbito de la seguridad, metabolismo equilibrado, bajo riesgo de causar una interacción entre fármacos y/o una eliminación equilibrada.

Los compuestos activos también puede mostrar una o varias ventajas adicionales o alternativas en el campo de la biodisponibilidad, alta absorción absorbida, propiedades de transporte de sangre del cerebro, un tiempo de residencia favorable (es decir, con un elevado valor medio) (mrt), una exposición favorable en el compartimiento de efectos y así sucesivamente.

MANUFACTURA QUÍMICA

Abreviaturas:

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
APCI	ionización química a presión atmosférica
Boc	ter-butiloxicarbonilo
reactivo de Burgess: sal interna de metoxicarbonilsulfamoil-trietilhidróxido de amonio	
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	día
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
ESI	ionización por electronebulización (en MS)
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Exp.	ejemplo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC-MS	cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada con espectrometría de masa
M	molar (mol/L)
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masa
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RP	fase inversa
ta	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
UPLC- MS	cromatografía líquida de ultrarrendimiento – espectrometría de masa

Métodos:

Métodos de UPLC-MS:

Método 1 (analíticos ácidos)

Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC Sistema DAD, SQD cuadrupolar simple; columna: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, temp 35 °C; fase móvil: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + CF_3COOH 0,1%, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradiente: 0,0 min 0% de B → 1,20 min 100% de B → 1,45 min 100% de B → 1,55 min 0% de B → 1,75 min 0% de B; tasa de flujo: 0,70 mL/min; detección: UV 254 nm; detección: SQD, cuadrupolar simple; fuente iónica: ES+/ ES-; rango de barrido: 90-900 amu

Método 2 (NH_4COOH)

Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC Sistema DAD, SQD cuadrupolar simple; columna: BEH C18 1,7µm 2,1 x 50 mm, temp 35 °C; fase móvil: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + NH_4COOH 5 mmol, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradiente: 0,0 min 0% de B → 1,20 min 100% de B → 1,45 min 100% de B → 1,55 min 0% de B → 1,75 min 0% de B; tasa de flujo: 0,70 mL/min; detección: UV 254 nm; detección: SQD, cuadrupolar simple; fuente iónica: ES+/ ES-; rango de barrido: 90-900 amu

Método 3 (QC_TFA_50mm)

Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC Sistema DAD, ELSD detector, SQD cuadrupolar simple; columna: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, temp 35 °C; fase móvil: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + CF_3COOH 0,1%, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%; gradiente: 0,0 min 0% de B → 2,40 min 100% de B → 2,70 min 100% de B → 2,80 min 0% de B → 3,00 min 0% de B; tasa de flujo: 0,70 mL/min; detección: UV 254 nm; detección: ELSD detector; detección: SQD, cuadrupolar simple; fuente iónica: ES+/ ES-; rango de barrido: 90-900 amu

Método 4 (QC_ NH_4COOH _50mm)

Instrumento: LC/MS Waters Acquity UPLC Sistema DAD, ELSD detector, SQD cuadrupolar simple; columna: HSS C18 1,8 µm 2,1 x 50 mm, temp 35 °C; fase móvil: A = H_2O 90% + 10% CH_3CN + NH_4COOH 5 mmol, B = CH_3CN 90% + H_2O 10%;

gradiente: 0,0 min 0% de B → 2,40 min 100% de B → 2,70 min 100% de B → 2,80 min 0% de B → 3,00 min 0% de B; tasa de flujo: 0,70 mL/min; detección: UV 254 nm; detección: ELSD detector; detección: SQD, cuadrupolar simple; fuente iónica: ES+/ ES-; rango de barrido: 90-900 amu

Métodos HPLC-MS:

Método 5 (1Eh)

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveior DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergi Hydro-RP80A, 4 um, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90% agua + 10% ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, luego a B (100) en 10 min durante 1,5 min; tasa de flujo: 1,2 mL/min; detección UV: 254nm; fuente iónica: APCI.

Método 6 (2FF)

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; columna: Symmetry Shield RP8, 5µm, 4,6 x 150 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de ACN + HCOOH 0,1%; eluyente B = ACN 90% + 10% de H_2O + HCOOH 0,1%; gradiente: 0,0 min 5% de B → 1,5 min 5% de B → 11,5 min 95% de B → 13,0 min 95% de B → 13,3 min 5% de B → 15,0 min 5% de B; tasa de flujo: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm; detección: Finnigan Fleet, Ion Trap; fuente iónica: ES+; rango de barrido: 100-900 amu

Método 7 (2LF)

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergy Hydro-RP8, 4 um, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min 30% de B → 1,50 min 50% de B → 8,50 min 100% de B → 13,50 min 100% de B → 14,00 min 30% de B → 15,00 min 30% de B; tasa de flujo: 0,85 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente iónica: ES+.

Método 7a

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergy Hydro RP100A, 2,5 um, 3 x 50 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min 0% de B → 1,50 min 0% de B → 8,00 min 100% de B → 10,00 min

100% de B → 11,00 min 0% de B → 12,00 min 0% de B; tasa de flujo: 0,7 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente iónica: APCI+.

Método 7b

Instrumento: LC/MS ThermoFinnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergy Hydro RP100A, 2,5 um, 3 x 50 mm; eluyente A: 90% de agua + 10% de ACN + formiato de amonio 10 mM; eluyente B = ACN 90%+10% H_2O + NH_4COOH 10 mM; gradiente: 0,0 min 0% de B → 4,00 min 100% de B → 5,30 min 100% de B → 5,50 min 0% de B → 6,00 min 0% de B; tasa de flujo: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente iónica: APCI+.

Métodos GC-MS:

Método 8 (3A,2)

Instrumento: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS cuadrupolar simple; columna: Agilent DB-5MS, 25m x 0,2 5 mmol x 0,25 µm; carrier gas: helio, 1 mL/min de flujo costante; programa de horno: 50 °C, a 100 °C en 10 °C/min, a 200 °C en 20 °C/min, a 320 °C en 30 °C/min (se mantiene 10 min); detección: DSQ II MS cuadrupolar simple; fuente iónica: EI; rango de barrido: 50- 450 amu

Métodos de HPLC quiral:

Método 9:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 210 nm

Método 10:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 10 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 11:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:25; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 12:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 13:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 14:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 0,8 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 15:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/EtOH 70:30; tasa de flujo: 0,8 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 16:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 95:5; tasa de flujo: 1 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 210 nm

Método 17:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:25; tasa de flujo: 0,9 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 18:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 19:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 90:10; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 20:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 85:15; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 21:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack OJ-H, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 22:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 23:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 24:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:25; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Método 25:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 4,6 mm; método: eluyente hexano/IPA 85:15; tasa de flujo: 1 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Calentamiento por microondas:

Discover® CEM instruments, equipado con recipientes de 10 y 35 mL;

Comentario general respecto de la presentación de las estructuras

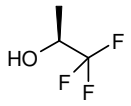
Algunos compuestos activos tienen centros estereogénicos. Las estructuras representadas en los ejemplos experimentales no mostrarán necesariamente todas las posibilidades estereoquímicas factibles de dichos compuestos sino sólo una.

Para R^1, sólo se conoce la configuración relativa con respecto a R^2: su configuración relativa siempre es syn.

Las presentaciones estructurales de los compuestos de la presente invención no mostrará un enlace estereoquímic con respecto al enlace de la estructura con R^1 pero uno pleno más un comentario adicional que indica si el compuesto descrito es una mezcla de diastereisómeros, una mezcla de enantiómeros, un diastereómero específico o un enantiómero específico del cual la configuración absoluta en dicho enlace R^1 no es determinada. La posición de R^1 es la posición de cabeza de puente.

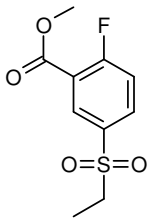
Experimental:

Ejemplo 1a



1,1,1-Trifluoroacetona (25 g, 216,419 mmol) en éter etílico (20 mL) se añade gota a gota a (-)-beta-clorodiisopinocanfeilborano (81 g, 252,53 mmol) en éter etílico (125 mL) enfriado hasta -24 °C. Se continúa agitando a -24 °C durante 5 d. 3-Fenilpropionaldehído (35,4 mL, 259,7 mmol) se añade gota a gota y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y NaOH 4 N se añade gota a gota hasta pH > 10. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante 30 min. KH_2PO_4 se añade hasta pH = 7/8. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se destilan dos veces para obtener el compuesto del título (p. e. 30-75 °C, 18,3 g, contenido 65%, 48%).

Ejemplo 2a

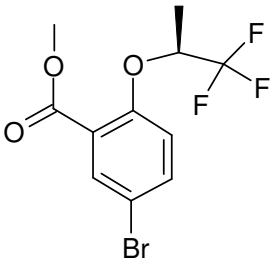


Trimetilsilildiazometano en hexanos (2M, 2,153 mL, 4,3 mmol) se añade gota a gota a ácido 5-(etansulfonil)-2-fluorobenzoico (500 mg, 2,15 mmol) en DCM (5 mL) y MeOH (2,5 mL) enfriado hasta 0 ºC. La agitación se continúa durante 120 min, luego la mezcla de reacción se lava con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (420 mg, 79%).

GC-MS (método 8): R_t = 11,36 min

MS (EI pos): m/z = 246 $(M)^+$

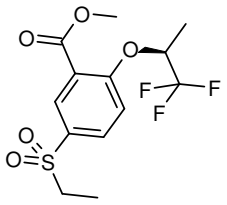
Ejemplo 2b



El Ejemplo 1a (1748 mg, 77% de contenido, 11,80 mmol) se añade al hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 472 mg, 11,80 mmol) en THF (5 mL). La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 45 min. 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1100 mg, 4,72 mmol) en THF (5 mL) se añade y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante la noche. El Ejemplo 1a (65 mg, 75% de contenido, 0,43 mmol) se añade al hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 17 mg, 0,43 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NH_4Cl saturado, se seca y se concentra a presión reducida para dar un residuo. Trimetilsilildiazometano en hexanos (2M, 2,153 mL, 4,3 mmol) se añade gota a gota el residuo en DCM (5 mL) y MeOH (2,5 mL) enfriado a 0 ºC. La agitación se continúa durante 120 min, luego la mezcla de reacción se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg, 50% de contenido, 7%).

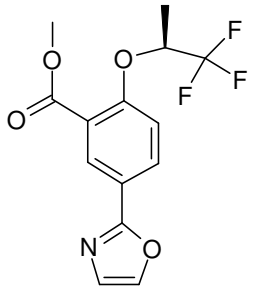
HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,38 min
MS (ESI pos): m/z = 327 $(M+H)^+$

Ejemplo 3a



El Ejemplo 1a (278 mg, 75% de contenido, 1,83 mmol) se añade a hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 62 mg, 1,54 mmol) en THF (1 mL). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 45 min. El Ejemplo 2a (150 mg, 0,61 mmol) en THF (1 mL) se añade y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. El Ejemplo 1a (65 mg, 75% de contenido, 0,43 mmol) se añade a hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 17 mg, 0,43 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo se trata con DCM, se lava con NH_4Cl saturada, se seca con un cartucho separador de fases, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 80-100% de DCM/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (130 mg, 63%).
HPLC-MS (método 6): R_t = 11,04 min
MS (ESI pos): m/z = 341 $(M+H)^+$

Ejemplo 3b

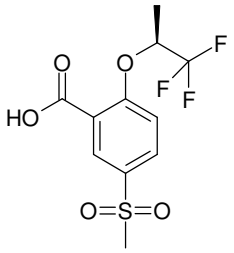
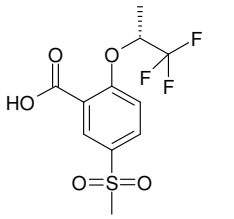
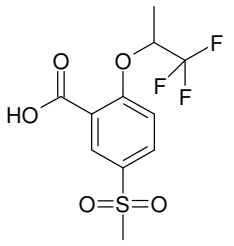


El Ejemplo 2b (200 mg, 50% de contenido, 0,31 mmol), 2-(tri-n-butilstannil)-oxazol (806 µl, 3,82 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (106 mg, 0,09 mmol) en tolueno (4 mL) se desgasifican con un flujo de nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó hasta 130 °C en un horno de microondas durante 1 hora. Las sustancias

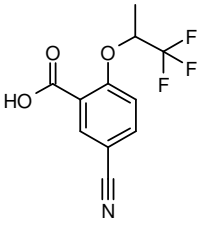
volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo resultante se redisuelve en diclorometano, se lava con agua, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 20% de acetato de etilo/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (30 mg, 31%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,25 min

MS (ESI pos): m/z = 316 $(M+H)^+$

Ejemplo		Estructura	Referencia bibliográfica
4a	Ácido 5-Metansulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		WO 2008/107334 (usando el ejemplo 1a)
4b	Ácido 5-Metansulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		US 2006/160788 (usando (R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol)
4c	Ácido 5-Metansulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico		US 2005/209241

Ejemplo 4d (mezcla racémica)



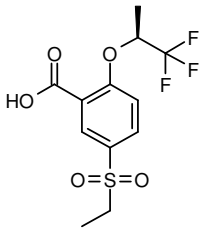
Ter-butóxido de potasio (0,666 g, 5,93 mmol) seguido por ácido 5-ciano-2-

fluorobenzoico (700 mg, 4,24 mmol) se añaden en porciones a 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,594 mL, 6,36 mmol) en THF (15 mL). La agitación se continúa durante 3 h a temperatura ambiente seguido por 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con THF (5 mL) y DMF (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Ter-butóxido de potasio (0,666 g, 5,93 mmol) se añade a 1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,594 mL, 6,36 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla resultante se añade a la mezcla de reacción gota a gota. La agitación se continúa durante 6 h a 80 °C. Las sustancias volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo resultante se divide en 10% de ácido cítrico y DCM. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se tritura con éter de petróleo para obtener el compuesto del título (0,95 g, 87%).

HPLC-MS (método 7): R_t = 6,41 min

MS (ESI pos): m/z = 260 $(M+H)^+$

Ejemplo 4e

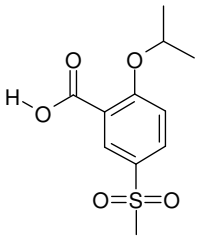


El hidróxido de litio monohidrato (48 mg, 1,15 mmol) se añade a ejemplo 3a (130 mg, 0,38 mmol) en THF (5 mL) y agua (5 mL). Se continúa agitando a temperatura ambiente durante la noche, luego la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. La capa acuosa se separa y la capa orgánica se extrae con 5% de $NaHCO_3$. Las capas acuosas combinadas se acidifican hasta pH = 3 con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (112 mg, 90%).

HPLC-MS (método 2): R_t =0,81 min

MS (ESI pos): m/z = 327 $(M+H)^+$

Ejemplo 4f

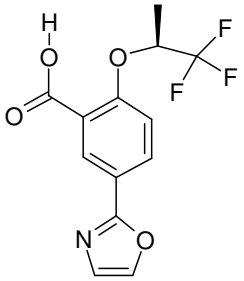


Carbonato de cesio (2,240 g, 6,87 mmol) se añade al ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (500 mg, 2,29 mmol) en 2-propanol (15 mL). La agitación se continúa durante 72 h a 80 °C. Las sustancias volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo resultante se divide entre HCl 4 N y DCM. La capa orgánica se separa, se seca usando un cartucho separador de fases y se evapora al vacío para obtener el compuesto del título (0,60 g, 80% de contenido, 81%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,52 min

MS (ESI pos): m/z = 259 $(M+H)^+$

Ejemplo 4g

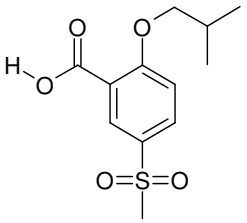
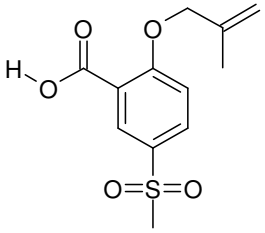
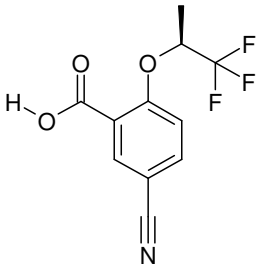
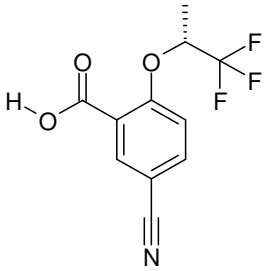


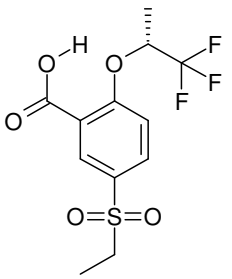
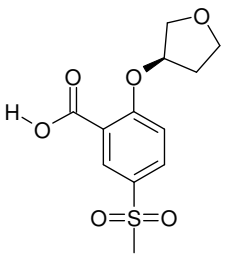
Hidróxido de potasio (27 mg, 0,48 mmol) se añade al ejemplo 3b (30 mg, 0,09 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla de reacción se acidifica con HCl 4 N y se extrae con DCM. La capa orgánica se separa y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (20 mg, 70%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min

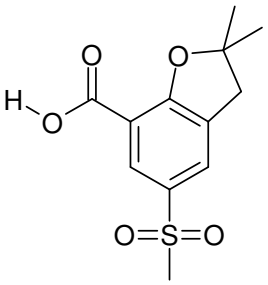
MS (ESI neg): m/z = 320 $(M-H)^-$

Los siguientes ejemplos se sintetizan análogamente a la preparación del ejemplo 4d:

Ej.	Estructura	Reactivos	R_t [min], método	MS (ESI pos): m/z
4h		2-metil-1-propanol (326 µl, 3,53 mmol); ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (700 mg, 3,21 mmol)	9,27, método 6	273 $(M+H)^+$
4i		2-metil-2-propen-1-ol (1283 µl, 15,12 mmol); ácido 2-fluoro-5-metansulfonil-benzoico (3000 mg, 13,75 mmol)	0,97, método 1	271 $(M+H)^+$
4j		1a (2,159 g, 64% de contenido, 12,11 mmol); ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,03 mmol)	1,03, método 1	260 $(M+H)^+$
4k		(R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1,842 g, 75% de contenido, 12,11 mmol); ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,03 mmol)	1,04, método 1	260 $(M+H)^+$
4l		(R)-1,1,1-trifluoro-	1,00, método 1	326 $(M+H)^+$

		propan-2-ol, (216 mg, 75% de contenido, 1,42 mmol); ácido 5-(etansulfonil)-2-fluorobenzoico (300 mg, 1,29 mmol)		
4m		ácdo 2-Fluoro-5-metansulfonil-benzoico (350 mg, 1,60 mmol); (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofurano (145 µL, 1,76 mmol)	6,91, método 6	287 $(M+H)^+$

Ejemplo 4n

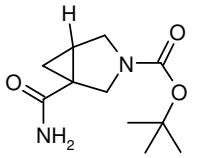


Ejemplo 4i (500 mg, 1,85 mmol) se calienta en NMP durante 3 h a 175 °C seguido de 3 h a 210 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con NH_4Cl acuoso y DCM. La capa orgánica se separa y se extrae con NaOH 1 N. La capa acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae con DCM. La capa orgánica resultante se separa. La capa orgánica se separa, se seca y se evapora a presión reducida para obtener un residuo que se purifica por HPLC preparativa (fase estacionaria: Sunfire C18 ODB 5 µm 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para obtener el compuesto del título (120 mg, 24%).

HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min

MS (ESI pos): m/z = 271 $(M+H)^+$

Ejemplo 5a (mezcla racémica)

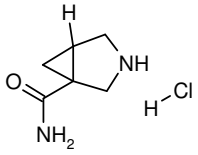


A una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico (600 mg, 2,64 mmol) en THF seco (12 mL), se añade CDI (471 mg, 2,90 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se añade hidróxido de amonio (6 mL de a 30% de solución en agua) y la mezcla se agita durante otros 15 min. Los solventes se evaporan, el crudo se disuelve en EtOAc, se lava con ácido clorhídrico 0,1 N, $NaHCO_3$ sat. y salmuera. Las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan al vacío para obtener el compuesto del título (505 mg, 85%) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 5): R_t = 6,43 min

MS (APCI): m/z = 127 $(M-tBuOCO+H)^+$

Ejemplo 6a (mezcla racémica)

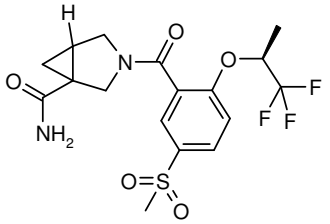


El Ejemplo 5a (505 mg, 2,23 mmol) se disuelve en 14,4 mL de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) enfriada hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío para obtener el compuesto del título (260 mg, 72%) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 5): R_t = 1,74 min

MS (APCI): m/z = 127 $(M+H)^+$

Ejemplo 7a (mezcla diastereomérica)



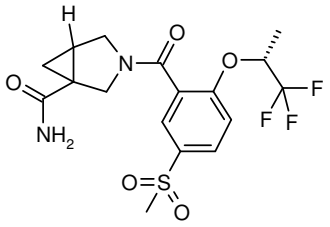
A una solución de ejemplo 6a (210 mg, 1,29 mmol) en DCM seca (12 mL), se

añaden HATU (638 mg, 1,68 mmol) y TEA seco (0,540 mL, 3,874 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, luego el ejemplo 4a (403 mg, 1,29 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. El ácido clorhídrico 0,1 N y DCM se añaden, la fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se evapora al vacío. El crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-5% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (370 mg, 68%)

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,72 min

MS (ESI pos): m/z = 421 $(M+H)^+$

Ejemplo 7b (mezcla diastereomérica)

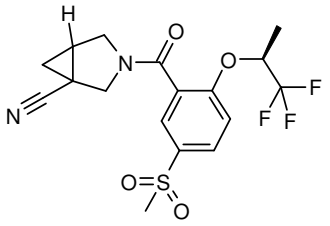


El compuesto del título se prepara tal como se describe en el ejemplo 7a, usando el ejemplo 4b (90 mg, 0,29 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,69 min

MS (ESI pos): m/z = 421 $(M+H)^+$

Ejemplo 8a (mezcla diastereomérica)

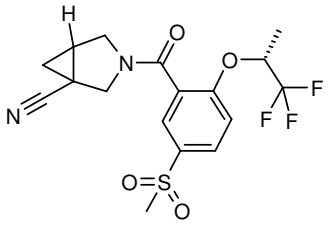


A una solución de ejemplo 7a (370 mg, 0,88 mmol) en DCM seca (12 mL), se añade reactivo de Burgess (294 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agita a 35 °C durante 3 h. El reactivo de Burgess (50 mg, 0,21 mmol) se añade y la mezcla se agita a 35 °C durante 2 h. Una solución diluida de HCl (0,2 M) se añade, los compuestos orgánicos se separan, se lavan con salmuera, se secan usando un cartucho separador de fases y se evaporan al vacío. El crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente 50-70% de AcOEt/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (253 mg, 71%)

HPLC-MS (método 6): R_t = 9,72 min

MS (ESI pos): m/z = 403 $(M+H)^+$

Ejemplo 8b (mezcla diastereomérica)

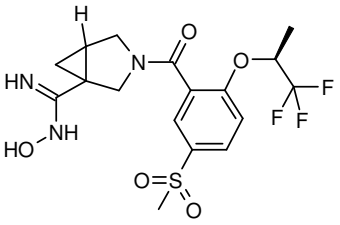


El compuesto del título se prepara tal como se describe con anterioridad para el ejemplo 8a, a partir del ejemplo 7b (82 mg, 0,19 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =0,91 min

MS (ESI pos): m/z = 403 $(M+H)^+$

Ejemplo 9a (mezcla diastereomérica)

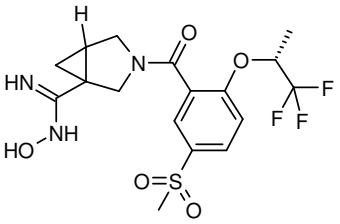


A una solución de ejemplo 8a (0,16 g, 0,4 mmol) en EtOH (3 mL), se añade hidroxilamina (49 µl de una solución al 50% en agua, 0,79 mmol) y la mezcla se agita bajo irradiación con microondas durante 30 min a 100 °C. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título (0,17 g, 98%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 2): R_t =0,73 min

MS (ESI pos): m/z = 436 $(M+H)^+$

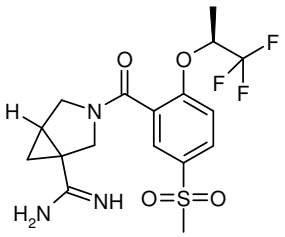
Ejemplo 9b (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe con anterioridad para el ejemplo 9a usando el ejemplo 8b (60 mg, 0,15 mmol).

HPLC-MS (método 1): R_t =0,73 min
MS (ESI pos): m/z = 436 $(M+H)^+$

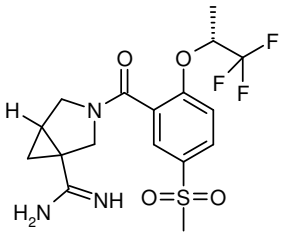
Ejemplo 10a (mezcla diastereomérica)



Cloruro de acetilo (1,082 mL, 14,91 mmol) se añade a EtOH (1,5 mL) y cloroformo (2,0 mL) enfriado hasta 0 °C. Después de 20 min, se añade una solución de ejemplo 8a (200 mg, 0,49 mmol) en cloroformo (2,0 mL) y la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y una solución de amoníaco (7 N en MeOH, 2,13 mL, 14,91 mmol) se añade al residuo resultante redisuelto en EtOH (2,0 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se continúa agitando durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título (208 mg, 100%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

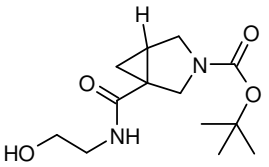
HPLC-MS (método 2): R_t =0,87 min
MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Ejemplo 10b (mezcla diastereomérica)



El Ejemplo 10b se prepara tal como se describe para el ejemplo 10a usando el ejemplo 8b (145 mg, 0,36 mmol).
HPLC-MS (método 2): R_t =0,85 min
MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Ejemplo 11a (mezcla racémica)

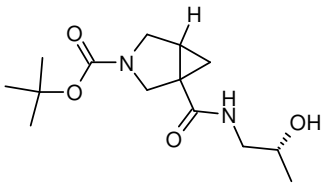


A una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico (0,1 g, 0,44 mmol) en DMF seca (3 mL), se añaden TBTU (0,17 g, 0,52 mmol) y TEA seco (0,079 mL, 0,57 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añade etanolamina (0,03 mL, 0,48 mmol) y la mezcla se agita durante otros 30 min. Los solventes se evaporan, el crudo se disuelve en EtOAc, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan al vacío para obtener el compuesto del título (55 mg) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 1): R_t = 6,34 min

MS (ESI pos): m/z = 269 $(M+H-tBu)^+$

Ejemplo 11b (mezcla diastereomérica)

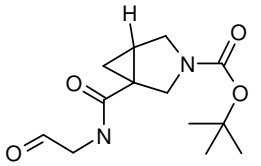


El Ejemplo 11b se prepara tal como se describe para el ejemplo 11a, usando éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,88 mmol) y (R)-(-)-1-amino-2-propanol (73 mg, 0,968 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,77 min

MS (ESI pos): m/z = 285 $(M+H)^+$

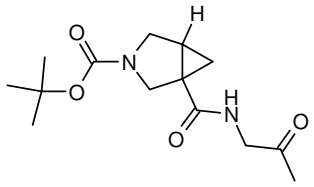
Ejemplo 12a (mezcla racémica)



A una solución de ejemplo 11a (55 mg) en DCM seca (2 mL) se añade peryodinano de Dess-Martin (0,95 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añade, la mezcla se diluye con DCM, las fases orgánicas se separan, se secan y se evaporan al vacío para obtener el

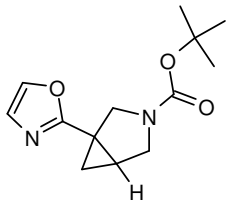
compuesto del título (53 mg) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.
HPLC-MS (método 2): R_t = 0,72 min
MS (ESI pos): m/z = 269 $(M+H)^+$

Ejemplo 12b (mezcla racémica)



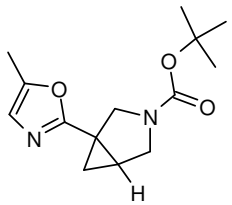
El Ejemplo 12b se prepara tal como se describe para el ejemplo 12a usando el ejemplo 11b (224 mg, 80% de contenido, 0,630 mmol).
HPLC-MS (método 2): R_t = 0,83 min
MS (ESI pos): m/z = 283 $(M+H)^+$

Ejemplo 13a (mezcla racémica)



A una solución del ejemplo 12a (0,053 g) en THF seco (0,5 mL) se añade reactivo de Burgess (0,05 g, 0,24 mmol). La mezcla se calienta bajo irradiación con microondas durante 1 min a 110 °C. El reactivo de Burgess (0,024 g, 0,10 mmol) se añade. La mezcla se calienta bajo irradiación con microondas durante 1 min a 110 °C. El solvente se evapora, el crudo se disuelve en DCM, las sustancias orgánicas se lavan con agua y salmuera, se secan y se evaporan al vacío. El crudo se purifica por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc de 50:50 a 0:100) para obtener el compuesto del título (0,015 g, pureza 50%).
HPLC-MS (método 2): R_t =1,05 min
MS (ESI pos): m/z = 195 $(M-tBu+H)^+$

Ejemplo 13b (mezcla racémica)

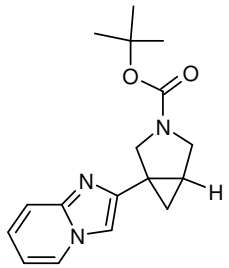


El Ejemplo 13b se prepara tal como se describe para el ejemplo 13a usando el ejemplo 12b (176 mg).

HPLC-MS (método 6): R_t =10,91 min

MS (ESI pos): m/z = 265 $(M+H)^+$

Ejemplo 14a (mezcla racémica)

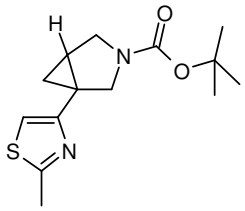


La DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (82 µl, 0,97 mmol) se añaden a una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,88 mmol) en THF (2,5 mL) enfriado hasta 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (2,5 mL) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 880 µl, 1,76 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h. El ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 440 µl, 1,76 mmol) se añade y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente, el residuo resultante se disuelve en DME (2,5 mL) y se añade 2-aminopiridina (145 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C durante 2 h y las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida. El residuo resultante se redisuelve en DCM, se lava dos veces con agua y salmuera y se seca sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título (172 mg, 65%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,03 min

MS (ESI pos): m/z = 300 $(M+H)^+$

Ejemplo 14b (mezcla racémica)

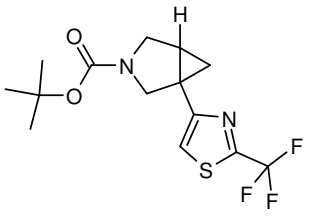


DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (41 µl, 0,48 mmol) se añaden a una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,44 mmol) en THF (1,25 mL) enfriado hasta 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (1,25 mL) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2M, 440 µl, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h. El ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 220 µl, 0,88 mmol) se añade y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente, el residuo resultante se disuelve en EtOH absoluto (2 mL) y tioacetamida (52 mg, 0,69 mmol) se añade. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora, el crudo se purifica por cromatografía flash (0-50% de EtOAc:ciclohexano) para obtener 0,044 g del compuesto del título.

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,50 min

MS (ESI pos): m/z = 281 $(M+H)^+$

Ejemplo 14c (mezcla racémica)



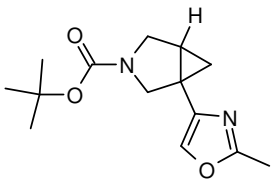
El cloruro de oxalilo (410 µl, 4,84 mmol) y una gota de DMF se añaden a éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (1000 mg, 4,40 mmol) en DCM (12 mL) enfriada hasta 0 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 2 h, se añade ACN (12 mL) seguido por trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 4,4 mL, 8,80 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfría luego hasta 0 °C, ácido bromhídrico (48%, 989 µl, 8,80 mmol) se añade gota a gota y

se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 10 min. $NaHCO_3$ sólido se añade hasta pH básico y se continúa la agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua y $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener un residuo, 980 mg. 200 mg de tal residuo se mezclan con 2,2,2-trifluoroetanotioamida (170 mg, 1,31 mmol) en EtOH (1 mL) y se calienta a 70 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 10% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (146 mg, 49%).

HPLC-MS (método 2): R_t =1,48 min

MS (ESI pos): m/z = 279 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Ejemplo 14d (mezcla racémica)

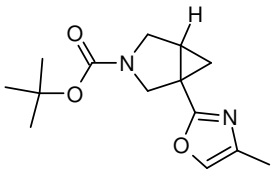


DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (410 µl, 4,84 mmol) se añaden a una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (1000 mg, 4,40 mmol) en THF (12,5 mL) enfriada hasta 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (12,5 mL) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2 M, 4,4 mL, 8,80 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añade ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2,2 mL, 8,80 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4. 200 mg de los 1200 mg obtenidos después de evaporación del solvente se disuelven en NMP (4 mL) y se añade acetamida (80 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 34 h y luego se diluye con EtOAc, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-30% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (9 mg, 13%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,02 min

MS (APCI): m/z = 165 $(M\text{-}CO_2tBu+H)^+$

Ejemplo 14e (mezcla racémica)

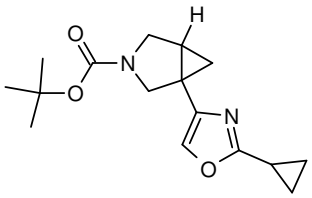


El Ejemplo 5a (100 mg, 0,442 mmol) y cloroacetona (106 µl, 1,32 mmol) en EtOH (2 mL) se agitan a 70 °C durante 2,5 d. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida para obtener el compuesto del título que se usa como tal (70 mg, 44% de contenido, 27%).

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,22 min

MS (ESI pos): m/z = 209 $(M\text{-}tBu + H)^+$

Ejemplo 14f (mezcla racémica)

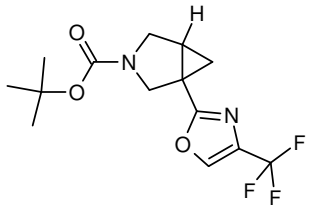


DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (696 µl, 8,23 mmol) se añaden a una solución de éster 3-terbutílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1700 mg, 7,48 mmol) en DCM (20 mL) enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, se añaden ACN (20 mL) y trimetilsilildiazometano en hexanos (2M, 7,5 mL, 14,96 mmol). Después de agitar durante 2 h a 0 °C y durante la noche a temperatura ambiente, se añade ácido bromhídrico (1,7 mL, 48%, 14,96 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4. El residuo obtenido después de la evaporación de las sustancias volátiles, 1370 mg, se divide en dos alícuotas iguales y cada una de ellas se disuelve en EtOH (3 mL) y se añade ciclopropancarboxamida (372 mg, 4,37 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 32 h y luego se diluye con EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-25% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (163 mg, 13%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min

MS (ESI pos): m/z = 291 $(M+H)^+$

Ejemplo 14g (mezcla racémica)

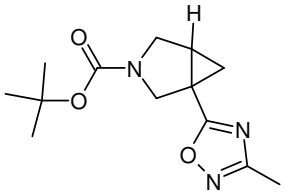


El Ejemplo 5a (980 mg, 4,33 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (1,38 ml, 13,00 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se agitan a 100 °C durante 3 horas y las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en DCM anhidra (5 ml), se enfría a 0 °C, una solución de cloruro de metansulfonilo (0,50 ml, 6,50 mmol) en 1 ml de DCM anhidra se añade y la mezcla de reacción se agita luego durante la noche a temperatura ambiente, luego se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente 5-10% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (515 mg, contenido 95%, 35%).

GC-MS (Método 8): R_t = 10,59 min

MS (ESI pos): m/z = 318 $(M)^+$

Ejemplo 15a (mezcla racémica)

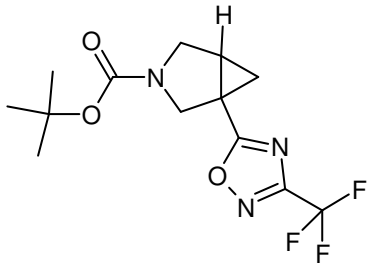


El éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) y CDI (214 mg, 1,320 mmol) en DMF (5 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 45 min; N-hidroxiacetamidina (93 mg, 1,258 mmol) se añade luego a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante el fin de semana. La mezcla de reacción se calienta luego bajo irradiación de microondas (100 ºC) durante 20 min. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide en EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-30% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (169 mg, 72%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,51 min

MS (APCI): m/z = 166 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Ejemplo 15b (mezcla racémica)

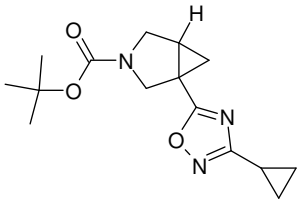


El éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico (200 mg, 0,88 mmol) y CDI (214 mg, 1,32 mmol) en DMF (5 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 45 min. 2,2,2-Trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (161 mg, 1,26 mmol) luego se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se calienta hasta 110 °C en un horno de microondas durante 4 horas y 40 min. Las sustancias volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se redisuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica luego se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-30% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (202 mg, 72%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 10,28 min

MS (APCI): m/z = 220 $(M-CO_2tBu+H)^+$

Ejemplo 15c (mezcla racémica)

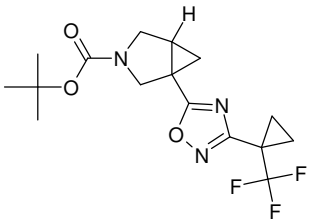


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 15b a partir de N'-Hidroxiciclopropancarboximidamida (207,3 mg, 1,76 mmol) en lugar de 2,2,2-Trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina y calentando, después de la formación del intermediario, en un horno de microondas a 110 °C durante 2 horas para obtener 150 mg de producto (58%)

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,78 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M-tBu+H)^+$

Ejemplo 15d (mezcla racémica)



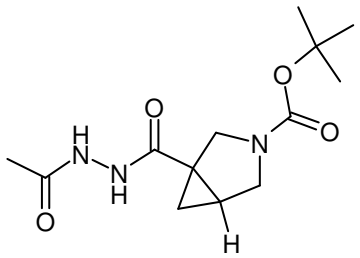
1,1-carbonildiimidazol (1,26 g, 7,79 mmol) se añade a una solución de ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico (1,00 g, 6,49 mmol) en 10 ml de ACN anhidro y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa al 30% de hidróxido de amonio (6 ml, 46,22 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita durante la noche. EtOAc y salmuera se añaden, la capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa 1 N de HCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener 0,81 g de amida primaria. 400 mg de esta amida se disuelven, bajo una atmósfera de nitrógeno, en 5 ml de THF, se añade anhídrido trifluoroacético (1,82 ml, 13,06 mmol) y la mezcla de reacción se calienta durante la noche a 60 °C; después de enfriar hasta temperatura ambiente carbonato de potasio (3,25 g, 23,51 mmol), se añaden clorhidrato de hidroxilamina (556 mg, 7,84 mmol) y MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 65 °C y se agita durante la noche.

La mezcla enfriada se filtra y se concentra a presión reducida, el residuo se suspende en EtOH y se agita enriando con baño de agua helada. Un precipitado se filtra sobre un taco de celite, luego el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se añade, después de agitar durante 1 hora, a una solución de éster 3-terbutílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (227 mg, 1,00 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (176 mg, 1,08 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se calienta bajo irradiación de microondas (110 °C) durante 30 minutos. El solvente se concentra a presión reducida, el residuo se divide entre DCM y solución acuosa al 10% de ácido cítrico, la capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, luego se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (240 mg, 51%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,39 min

MS (ESI pos): m/z = 377 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 16a (mezcla racémica)

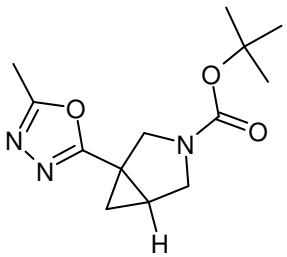


El éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico (300 mg, 1,32 mmol), TBTU (636 mg, 1,980 mmol) y DIPEA (1,15 mL, 6,60 mmol) en DMF (4 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 10 min; hidrazida acética (196 mg, 2,64 mmol) se añade luego a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante 4 h. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separa, se lava con 10% de ácido cítrico y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-5% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (72 mg, 19%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 5,97 min

MS (APCI): m/z = 184 $(M-CO_2tBu+H)^+$

Ejemplo 17a (mezcla racémica)

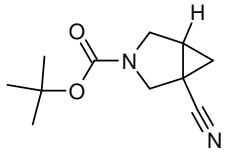


El reactivo de Burgess (335 mg, 1,40 mmol) se añade a ejemplo 16a (100 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 mL) y la mezcla de reacción se calienta luego bajo irradiación de microondas (120 ºC) durante 20 min. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide en EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 20-50% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (77 mg).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,86 min

MS (APCI): m/z = 266 $(M+H)^+$

Ejemplo 18a (mezcla racémica)



El reactivo de Burgess (2,890 g, 12,13 mmol) se añade a ejemplo 5a (1,960 g, 90% de contenido, 7,79 mmol) en DCM (28 mL) y la mezcla de reacción se agita a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl 0,1 N y salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases. La capa orgánica luego se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-20% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (1,590 g, 98%).

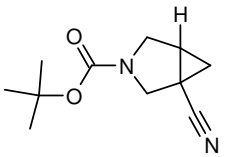
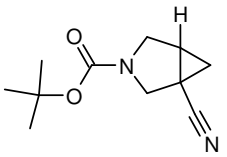
HPLC-MS (método 2): R_t = 1,09 min

MS (ESI pos): m/z = 209 $(M+H)^+$

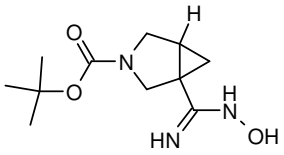
Los enantiómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 95:5; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 210 nm

Ejemplo	Estructura	HPLC quiral R_t [min]
Exp. 18b Enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente		6,353 (método 16)
Exp. 18c Enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente		7,199 (método 16)

Ejemplo 19a (mezcla racémica)

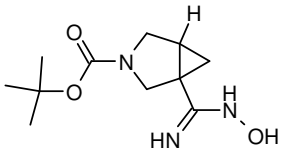


A una solución de ejemplo 18a (300 mg, 1,44 mmol) en EtOH (2 mL), hidroxilamina (177 µl, 50% de solución en agua, 2,88 mmol) se añade y la mezcla se agita bajo irradiación con microondas durante 30 min a 100 °C. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título (340 mg, 98%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,90 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Ejemplo 19b (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

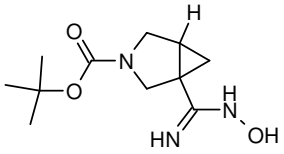


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 19a, a partir del ejemplo 18b (45 mg, 0,21 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,92 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Ejemplo 19c (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

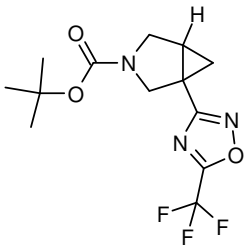


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 19a, a partir del ejemplo 18c (45 mg, 0,21 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =0,95 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

Ejemplo 20a (mezcla racémica)

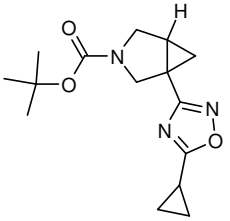


El Ejemplo 19a (1,160 g, 4,81 mmol), se disuelve en ACN (10 mL) en un recipiente de microondas y se añaden anhídrido trifluoroacético (2,005 mL, 14,42 mmol) y TEA seco (2,680 mL, 19,23 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación con microondas durante dos ciclos a 100 °C durante 30 min. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash (eluyente 7-60% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (1,000 g, 65%).

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,43 min

MS (ESI pos): m/z = 320 $(M+H)^+$

Ejemplo 20b (mezcla racémica)

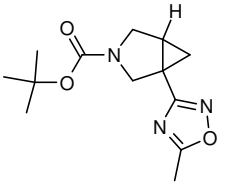


A una solución de ejemplo 19a (350 mg, 1,45 mmol) en ACN seco (2,5 mL) se añaden anhídrido de diciclopropilo (1,240 g, 75% de contenido, 6,03 mmol; preparado tal como se describe en *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002) y TEA seco (1,415 mL, 10,15 mmol) y la mezcla se calienta bajo irradiación de microondas (100 ºC) durante 20 min y luego se calienta a 150 ºC durante otros 30 min. Los solventes se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-20% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (353 mg, 84%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,60 min

MS (APCI): m/z = 192 $(M-CO_2tBu+H)^+$

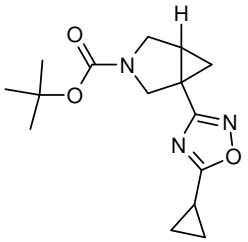
Ejemplo 20c (mezcla racémica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20a, a partir del ejemplo 19a (340 mg, 1,409 mmol) usando anhídrido acético (200 µl, 2,11 mmol) HPLC-MS (método 2): R_t = 1,17 min

MS (ESI pos): m/z = 266 $(M+H)^+$

Ejemplo 20d (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

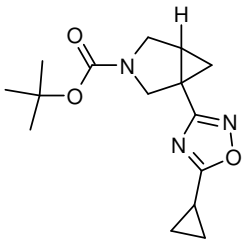


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20b, a partir del ejemplo 19b (46 mg, 0,19 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =1,34 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M-tBu+H)^+$

Ejemplo 20e (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

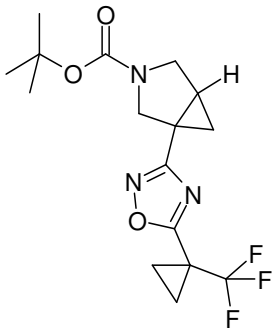


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20b, a partir del ejemplo 19c (45 mg, 0,18 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =1,33 min

MS (ESI pos): m/z = 236 $(M-tBu+H)^+$

Ejemplo 20f (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

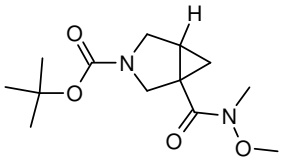


El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 20b a partir del ejemplo 19c (60,3 mg, 0,25 mmol), ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico anhídrido (250 mg, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002 a partir de ácido 1-trifluorometilciclopropan-1-carboxílico) y 0-40% de EtOAc/ciclohexano como eluyente de purificación para dar 70 mg (78%) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,41 min

MS (ESI pos): m/z = 377 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 21a (mezcla racémica)

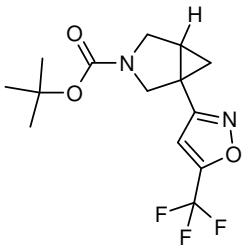


CDI (313 mg, 1,93 mmol) se añade a éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (337 mg, 1,48 mmol) disuelto en DCM (5 mL) bajo agitación a temperatura ambiente. TEA (0,289 mL, 2,07 mmol) seguido por clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (203 mg, 2,076 mmol) se añaden a la mezcla de reacción después de 1 hora. Después de 2 horas la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con HCl0,2 M, $NaHCO_3$ saturado y salmuera y luego se seca sobre Na_2SO_4 antes de evaporar para obtener el compuesto del título (373 mg, 93%), que se usa como tal.

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,64 min

MS (APCI): m/z = 171 $(M-CO_2tBu+H)^+$

Ejemplo 22a (mezcla racémica)

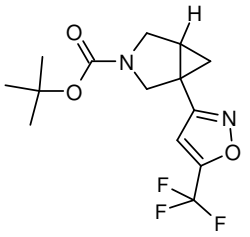


Bromuro de metilmagnesio (3 M en éter etílico, 920 µL, 2,76 mmol) se añade gota a gota al ejemplo 21a (373 mg, 1,38 mmol) disuelto en THF (5 mL) enfriado hasta 0 °C. Se continúa agitando a 0 °C durante 15 min seguido por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade bromuro de metilmagnesio (3 M en éter etílico, 920 µL, 2,76 mmol) se añade gota a gota. Se continúa agitando a 0 °C durante 15 min seguido por durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, HCl 1 N (6 mL) se añade gota a gota y se continúa la agitación durante 15 min. EtOAc se añade, la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. La bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 1,25 mL, 1,27 mmol) se añade gota a gota a tal residuo disuelto en THF (8 mL) y enfriado hasta -78°C. Se continúa agitando a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría hasta -60 °C y el trifluoroacetato de etilo (273 µL, 2,28 mmol) se añade. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Agua y EtOAc se añaden, la capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. Clorhidrato de hidroxilamina (1,048 g, 15,00 mmol) se añade a dicho residuo disuelto en MeOH (40 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo se divide en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se separa, se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener un residuo. TEA (147 µL, 1,057 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (76 µL, 0,98 mmol) se añaden a dicho residuo disuelto en DCM (11 mL) y enfriado hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 5 h a temperatura ambiente. Agua y DCM se añaden, la capa acuosa se extrae luego con DCM, las capas orgánicas se combinan, se secan usando un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-10% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (195 mg, 44%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 10,41 min

MS (APCI): m/z = 219 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Ejemplo 22a (mezcla racémica), procedimiento alternativo

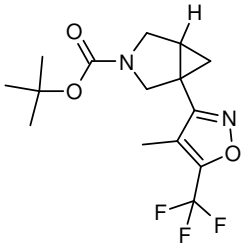


N-Clorosuccinimida (212 mg, 1,59 mmol) se añade al ejemplo 23a (*vide infra*) (360 mg, 1,59 mmol) en DMF (8 mL) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se divide entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener un residuo (386 mg). 100 mg de dicho residuo se disuelven en cloroformo anhidro (5 mL) y se enfría hasta 0 °C. 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropeno (671 mg, 3,84 mmol) seguido de TEA (160 µl, 1,15 mmol) se añaden a la mezcla de reacción y la agitación se continúa 3 horas. La mezcla de reacción se divide entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para dar un residuo, que se purifica por chromatografía flash de Si, usando ciclohexano/EtOAc 85:15 como eluyente, para obtener 76 mg (62%) de producto.

HPLC-MS (Método 7b): R_t = 3,67 min

MS (APCI pos): m/z = 219 $(M\text{-}Boc+H)^+$

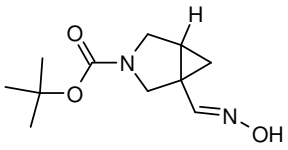
Ejemplo 22b (mezcla racémica)



Bromuro de etilmagnesio (3M en éter etílico, 3,95 ml, 11,84 mmol) se añade gota a gota a ejemplo 21a (1,6 g, 5,92 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min, luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y bromuro de metilmagnesio (3M en éter etílico, 1,97 ml, 5,92 mmol) se añade gota a gota. La agitación se continúa a 0 °C durante 15 min seguido de 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C, NH_4Cl acuoso se añade gota a gota y la agitación se continúa durante 5 min. EtOAc se añade, la capa orgánica se separa, se

lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener 1,37 g de cetona cruda. Bis(trimetilsilil)amida de litio (1,8 M, 1,03 mL, 1,86 mmol) se añade gota a gota a la cetona cruda (370 mg, 1,55 mmol) disuelta en THF anhidro (10 mL) y se enfría hasta -78 °C. La agitación se continúa a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría a -78 °C y se añade 1-(trifluoroacetil)imidazol (0,70 ml, 6,18 mmol) añade. La agitación se continúa 3 h a temperatura ambiente. Se añaden solución acuosa de NH_4Cl y EtOAc, la capa orgánica se separa, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener un residuo que se purifica por cromatografía flash de Si (5-40% de EtOAc/Hexano como eluyente) para obtener 190 mg de intermediario. Clohidrato de hidroxilamina (512 mg, 7,37 mmol) se añade a dicho producto disuelto en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2h. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida, el residuo se divide entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se separa, se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca sobre cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener 90 mg de residuo. TEA (50 µL, 0,36 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (26 µL, 0,33 mmol) se añaden a dicho residuo disuelto en DCM (10 mL) y se enfría hasta 0 °C. La agitación se continúa a temperatura ambiente, luego se añaden más TEA (50 µL, 0,36 mmol) y cloruro de metansulfonilo (26 µL, 0,33 mmol) y la agitación se continúa durante 2 h. Agua y DCM se añaden, la capa acuosa se extrae luego con DCM, las capas orgánicas se combinan, se secan sobre un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-10% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (20 mg, 23% en la última etapa).

Ejemplo 23a (mezcla racémica)



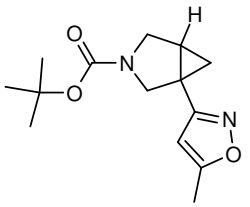
Hidruro de litio y aluminio (50 mg, 1,30 mmol) se añade en porciones al éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (315 mg, 1,30 mmol) en THF (6 mL) enfriado hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 10 min a 0 °C seguido de 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y agua (100 µL), se añaden NaOH 1 M (100 µL) y agua (300 µL). La agitación se continúa durante 15 min a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran en celite y el filtrado se seca sobre Na_2SO_4 antes de evaporar para obtener un residuo que se

disuelve en DCM (7 mL), se enfriía hasta 0 °C y se trata con peryodinano de Dess-Martin (679 mg, 1,60 mmol) en porciones. La agitación se continúa durante 3 h a temperatura ambiente. $NaHCO_3$ saturado y tiosulfato de sodio (2 g en 5 mL de agua) se añaden y se continúa la agitación durante 30 min. La capa orgánica se separa, se seca usando un cartucho separador de fases y se evapora a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en EtOH (13 mL) y se añade a clorhidrato de hidroxilamina (387 mg, 5,56 mmol) y acetato de sodio (730 mg, 8,9 mmol) en agua (5 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide en agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (265 mg, 90% de contenido, 79%) que se usa como tal.

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,05 min

MS (ESI pos): m/z = 227 $(M+H)^+$

Ejemplo 24a (mezcla racémica)

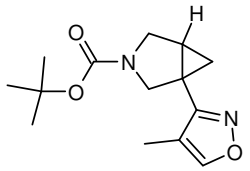


N-Clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) se añade a ejemplo 23a (265 mg, 90% de contenido, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) enfriada hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a 40 °C. N-Clorosuccinimida (72 mg, 0,538 mmol) se añade a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener un residuo (270 mg). 135 mg de tal residuo se disuelven en DCM (5 mL) y se enfrían hasta 0 °C. 2-Cloropropeno (1 mL, 11,75 mmol) seguido por TEA (217 µl, 1,553 mmol) se añaden a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se divide en agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-10% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (69 mg, 50%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,20 min

MS (ESI pos): m/z = 265 $(M+H)^+$

Ejemplo 24b (mezcla racémica)

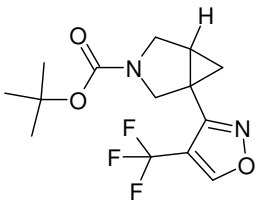


N-Clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) se añade al ejemplo 23a (265 mg, 90% de contenido, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a 40 °C. N-Clorosuccinimida (72 mg, 0,538 mmol) se añade al la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se divide entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener un residuo (270 mg). 67 mg de dicho residuo se disuelven en DCM (2,5 mL) y se enfría hasta 0 °C. Éter etilpropenílico (0,654 mL, 5,91 mmol) seguido de TEA (72 µl, 0,51 mmol) se añaden a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para dar residuo, que se purifica por cromatografía flash (eluyente 5-30% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (68 mg).

HPLC-MS (Método 8): R_t = 6,82 min

MS (ESI pos): m/z = 165 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Ejemplo 24c (mezcla racémica)



N-Clorosuccinimida (148 mg, 1,10 mmol) se añade al ejemplo 23a (265 mg, 90% de contenido, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2 h a 40 °C. N-Clorosuccinimida (72 mg, 0,54 mmol) se añade al la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h a 40 °C. La mezcla de reacción se divide entre agua y AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para obtener un residuo (270 mg). 67 mg de dicho residuo se disuelven en DCM (2,5 mL) y se enfría hasta 0 °C. (E)-1-

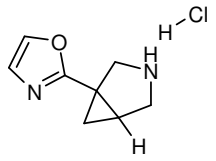
Metoxi-3,3,3-trifluoropropeno (746 mg, 5,91 mmol) seguido de TEA (72 µl, 0,51 mmol) se añaden a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se divide entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida para dar residuo, que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-20% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (41 mg).

HPLC-MS (Método 8): R_t = 10,41 min

MS (ESI pos): m/z = 219 $(M\text{-}CO_2tBu + H)^+$

Ejemplo 25a (mezcla racémica)

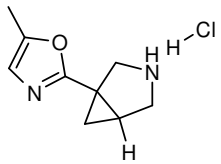


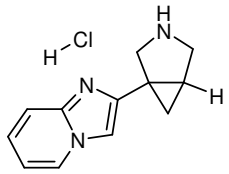
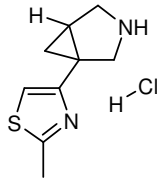
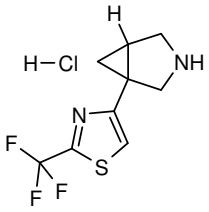
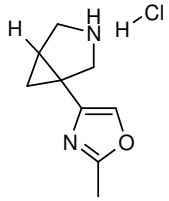
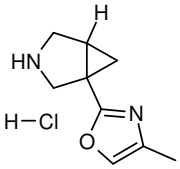
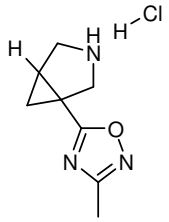
El Ejemplo 13a (0,015 mg, pureza 50%) se disuelve en 1,4-dioxano seco (0,5 mL) y se añade ácido clorhídrico (1 mL de a solución en dioxanos 4 N). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, el solvente se evapora para obtener el compuesto del título (15 mg) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

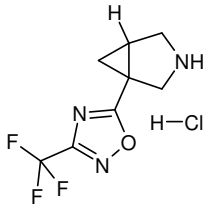
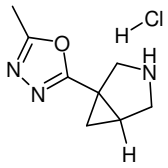
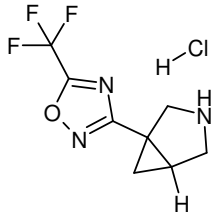
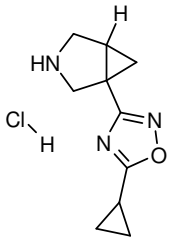
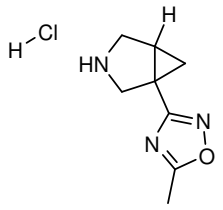
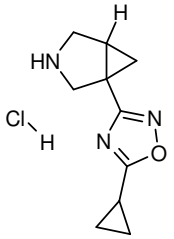
HPLC-MS (método 2): R_t = 0,28 min

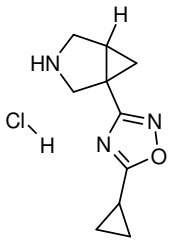
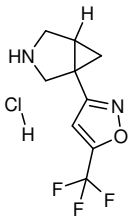
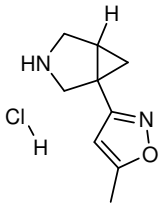
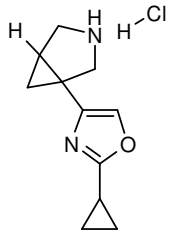
MS (ESI pos): m/z = 150 $(M+H)^+$

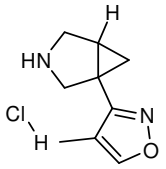
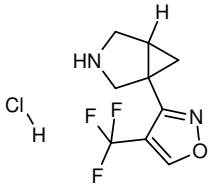
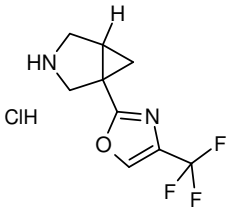
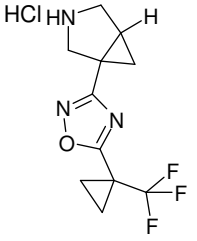
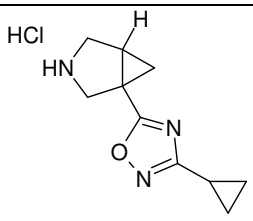
Los siguientes ejemplos se sintetizan análogamente a la preparación de ejemplo 25a:

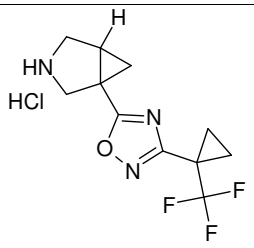
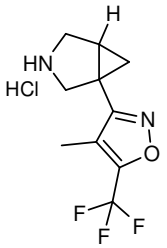
Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
25b (mezcla racémica)		13b, 115 mg	7,35, método 5	165 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
25c (mezcla racémica)		14a, 172 mg	7,88, método 5	200 $(M+H)^+$
25d (mezcla racémica)		14b, 44 mg	1,42, método 6	181 $(M+H)^+$
25e (mezcla racémica)		14c, 155 mg	8,53, método 5	235 $(M+H)^+$
25f (mezcla racémica)		14d, 17 mg	0,39, método 2	165 $(M+H)^+$
25g (mezcla racémica)		14e, 76 mg, 48% de contenido	0,81, método 2	165 $(M+H)^+$
25h (mezcla racémica)		15a, 167 mg	0,34, método 2	166 $(M+H)^+$

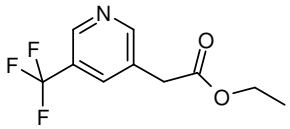
Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
25i (mezcla racémica)		15b, 200 mg	7,77, método 5	220 $(M+H)^+$
25j (mezcla racémica)		17a, 77 mg	5,15, método 5	166 $(M+H)^+$
25k (mezcla racémica)		20a, 1000 mg	0,96, método 2	220 $(M+H)^+$
25l (mezcla racémica)		20b, 353 mg	6,81, método 5	192 $(M+H)^+$
25m (mezcla racémica)		20c, 296 mg (90% de contenido)	0,34, método 2	165 $(M+H)^+$
25n (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconoci		20d, 48 mg	0,86, método 2	192 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
da en la cabeza del puente)				
25o (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)		20e, 48 mg	0,86, método 2	192 $(M+H)^+$
25p (mezcla racémica)		22a, 190 mg	7,96, método 5	219 $(M+H)^+$
25q (mezcla racémica)		24a, 69 mg	0,69, método 2	165 $(M+H)^+$
25r (mezcla racémica)		14f, 163 mg	0.57, método 2	191 (M+H)+
25u (mezcla		24b, 68 mg	0.38 and 0.58,	165 (M+H)+

Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
racémica)			método 2	
25v (mezcla racémica)		24c, 41 mg	0.88, método 2	219 (M+H)+
25w (mezcla racémica)		14g, 515mg, 95 de contenido	Rt = 4.54; Método 7a	219 (M+H)+
25x (enantiómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)		20f, 70 mg	Rt = 0.77; método 2	260 (M+H)+
25y (mezcla racémica)		15c, 150 mg	Rt = 4.00; Método 7a	192 (M+H)+

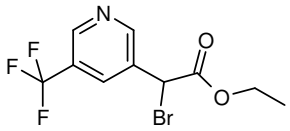
Ejemplo	Estructura	Reactivo, cantidad	R_t [min], método	MS (ESI pos o APCI) m/z
25z (mezcla racémica)		15d, 240 mg	Rt = 0.85; método 2	260 (M+H)+
25za (mezcla racémica)		22b, 30 mg	Rt = 5.27; método 7a	233 (M+H)+

Ejemplo 26a:



3-Bromo-5-(trifluorometil)piridina (6,0 g, 26,55 mmol), dietilmalonato (4,8 mL, 0,032 mol) y carbonato de cesio (11,2 g, 0,035 mol) en DME (30 mL) se desgasifican con un flujo de nitrógeno durante 5 min. Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (486 mg, 0,531 mmol) y tri-*ter*-butilfosfina (644 µl, 2,65 mmol) se añaden y la mezcla de reacción se divide en seis porciones iguales. Cada porción se calienta hasta 150 °C en un horno de microondas durante 1 hora. Las porciones combinadas se mezclan con NH_4Cl saturado y se extrae tres veces con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se secan usando un cartucho separador de fases y se concentran a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-25% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,63 g, 43%).
HPLC-MS (método 2): R_t =1,02 min
MS (ESI pos): m/z = 233 $(M+H)^+$

Ejemplo 27a (mezcla racémica)

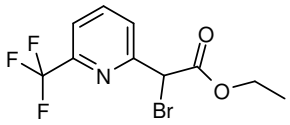


Peróxido de benzoílo (24 mg, 0,1 mmol) y N-bromosuccinimida (0,885 g, 4,97 mmol) se añaden a ejemplo 26a (1,160 g, 4,97 mmol) en tetracloruro de carbono (30 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, el material no disuelto se filtra y se lava con EtOAc. El filtrado y los lavados de EtOAc se evaporan a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-10% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,000 g, 64%).

HPLC-MS (método 2): R_t =1,18 min

MS (ESI pos): m/z = 312 $(M+H)^+$

Ejemplo 27b (mezcla racémica)

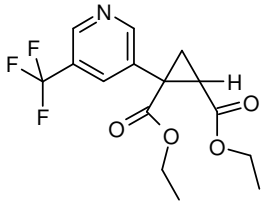


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 27a, usando éter 6-(trifluorometil)-etílico del ácido 2-piridinacético (3,000 g, 88% de contenido, 11,32 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO 2009/121919).

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,24 min

MS (ESI pos): m/z = 312 $(M+H)^+$

Ejemplo 28a (mezcla diastereomérica)



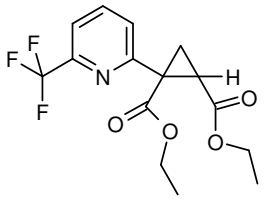
EtOH (416 µl) seguido por una solución de ejemplo 27a (1,000 g, 3,20 mmol) en acrilato de etilo (662 µl, 6,09 mmol) y EtOH (125 µl) se añaden a hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 128 mg, 3,20 mmol) en éter dietílico (12 mL) enfriada hasta 0 °C. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añaden EtOH (5 mL), éter etílico (50 mL) y agua y la capa orgánica se

separa, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-20% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (0,96 g, 90%).

HPLC-MS (método 7): R_t =7,33-7,52 min

MS (ESI pos): m/z = 332 $(M+H)^+$

Ejemplo 28b (mezcla diastereomérica)

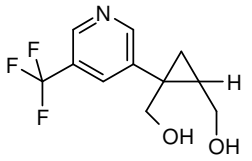


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 28a, usando el ejemplo 27b (1,780 g, 5,70 mmol).

GC-MS (método 8): R_t = 10,76 min

MS (EI pos): m/z = 331 $(M)^+$

Ejemplo 29a (sin; mezcla racémica)

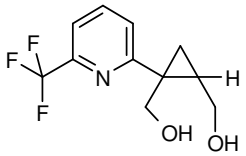


Hidruro de litio y aluminio (149 mg, 3,92 mmol) se añade en porciones al ejemplo 28a (1000 mg, 3,02 mmol) en THF enfriada hasta 0 °C. La agitación se continúa durante 10 min a 0 °C y luego durante 1 h a temperatura ambiente. Hidruro de litio y aluminio (22 mg, 0,58 mmol) se añade y se continúa la agitación durante la noche. Hidruro de litio y aluminio (23 mg, 0,60 mmol) se añade y se continúa la agitación durante 3 h. Agua (194 µl), NaOH 1 M (194 µl) y agua (582 µl) se añaden a la mezcla de reacción enfriada hasta 0 °C y se continúa la agitación durante 40 min a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran en celite y se lavan con EtOAc. El filtrado y los lavados de EtOAc se evaporan a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-10% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (209 mg, 28%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 7,18 min

MS (ESI pos): m/z = 248 $(M+H)^+$

Ejemplo 29b (mezcla diastereomérica)

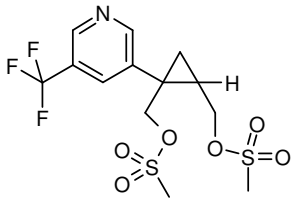


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 29a, usando el ejemplo 28b (200 mg, 0,60 mmol).

HPLC-MS (método 5): R_t =7,18 min

MS (APCI): m/z = 248 $(M+H)^+$

Ejemplo 30a (sin; mezcla racémica)

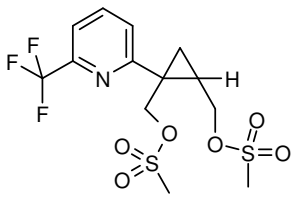


TEA (280 µl, 2,01 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (143 µl, 1,84 mmol) se añaden a ejemplo 29a (207 mg, 0,84 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con $NaHCO_3$ sat. y salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (319 mg, 94%) que se usa como tal.

HPLC-MS (método 6): R_t = 9,84 min

MS (ESI pos): m/z = 404 $(M+H)^+$

Ejemplo 30b (mezcla diastereomérica)

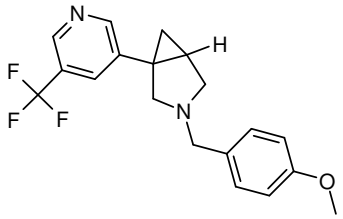


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 30a, usando el ejemplo 29b (213 mg, 0,86 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,07 min

MS (ESI pos): m/z = 404 $(M+H)^+$

Ejemplo 31a (mezcla racémica)

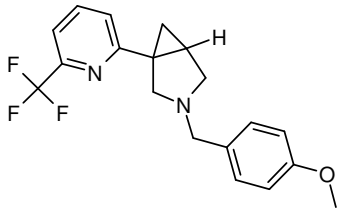


El Ejemplo 30a (318 mg, 0,788 mmol), 4-metoxibencilamina (206 µl, 1,58 mmol) y DIPEA (343 µl, 1,97 mmol) en DMF (5 mL) se agitan a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide en EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se lava con $NaHCO_3$ y salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-30% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (182 mg, 66%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 6,41 min

MS (ESI pos): m/z = 349 $(M+H)^+$

Ejemplo 31b (mezcla racémica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 31a, usando el ejemplo 30b (345 mg, 0,85 mmol).

HPLC-MS (método 5): R_t = 10,09 min

MS (APCI): m/z = 349 $(M+H)^+$

Ejemplo 32a (mezcla racémica)



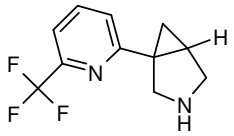
1-Cloroetilcloroformiato (68 µl, 0,62 mmol) se añade a ejemplo 31a (180 mg, 0,52 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,3 mL) enfriada hasta 0 °C. La agitación se continúa

durante 2,5 h a temperatura ambiente. 1-Cloroetilcloroformiato (25 µl, 0,23 mmol) se añade a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante 1 h. MeOH (6,6 mL) se añade a la mezcla de reacción y se continúa la agitación durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 5% de MeOH en DCM + 0,5% de NH_3) para obtener el compuesto del título (113 mg, 96%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,22 min

MS (APCI): m/z = 229 $(M+H)^+$

Ejemplo 32b (mezcla racémica)

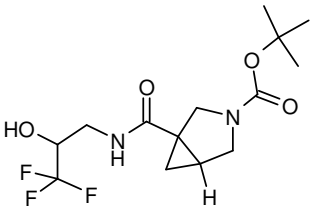


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el Ejemplo 32a, usando el ejemplo 31b (165 mg, 0,47 mmol).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,81 min

MS (APCI): m/z = 229 $(M+H)^+$

Ejemplo 33a (mezcla racémica)

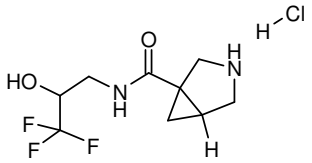


A una solución de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,88 mmol) en DMF (5 mL), se añaden TBTU (339 mg, 1,056 mmol) y TEA (160 µL, 1,14 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añade 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol racémico (125 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. AcOEt y $NaHCO_3$ saturado se añaden, las fases orgánicas se separan y se lavan con 10% de ácido cítrico y salmuera. La capa orgánica se seca luego usando un cartucho separador de fases y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto del título (330 mg, 90% de contenido, 100%), que se usa como tal.

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,94 min

MS (ESI pos): m/z = 339 $(M+H)^+$

Ejemplo 34a (mezcla racémica)

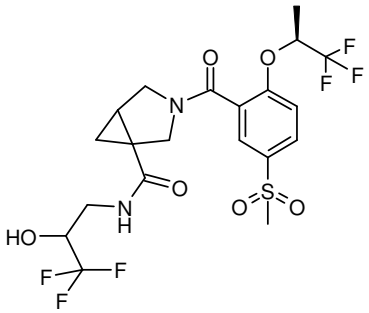


El Ejemplo 33a (310 mg, 94% de contenido, 0,86 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano seco (5 mL) y ácido clorhídrico (5 mL de una solución 4 N en dioxano) se añade. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, el solvente se evapora para obtener el compuesto del título (310 mg, 64% de contenido, 84%) usado en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,35 min

MS (ESI pos): m/z = 239 $(M+H)^+$

Ejemplo 35a (mezcla racémica)

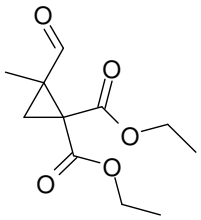


A una solución de ejemplo 34a (310 mg, 64% de contenido, 0,72 mmol) en DMF (5 mL), ejemplo 4a (226 mg, 0,72 mmol), se añaden TBTU (255 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (618 µL, 3,61 mmol). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. AcOEt y $NaHCO_3$ saturado se añaden, las fases orgánicas se separan y se lavan con salmuera, se secan y se evaporan a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 0-5% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (270 mg, 70%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,08 min

MS (APCI): m/z = 533 $(M+H)^+$

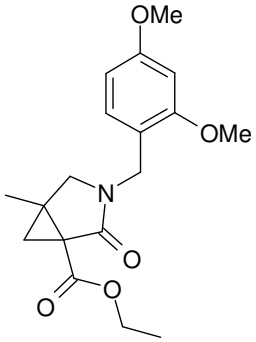
Ejemplo 36a



A una solución de metacroleína (2,61 mL, 30 mmol) en EtOH seco (40 mL), TEA seco (3,47 mL, 25 mmol) y dietlibromomalonato (4,63 mL, 25 mmol) se añaden a temperatura ambiente. La solución clara resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Un precipitado blanco se forma. El solvente se reduce al vacío. El sólido blanco suspendido en pentano/éter dietílico 90:10 y la suspensión se filtra al vacío. La solución se evapora para dar 5,5 g de aceite incoloro. El crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente de pentano/éter dietílico 90:10 a 75:25) para obtener el compuesto del título (3,49 g, pureza 60%, 36,7% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

GC-MS (método 8): R_t = 8,99 min

Ejemplo 37a (mezcla racémica, sin)



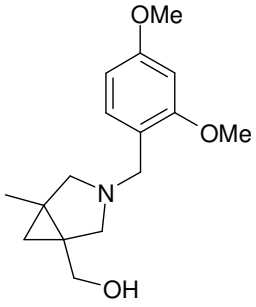
A una solución de Ejemplo 36a (2,8 g, 60% de pureza, 7,36 mmol) en THF seco (30 mL) , 2,4-dimetoxibencilamina (1,24 mL, 8,1 mmol) se añade seguido por AcOH (0,49 mL, 8,1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, luego se enfría a 0 ºC y se añade cianoborhidruro de sodio (0,54 g, 8,1 mmol). Después de 30 min, el baño de agua se retira y mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añade, la mezcla se extrae con Et_2O, las fases se separan y las sustancias orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente da un aceite amarillo que se purifica por cromatografía flash (eluyente del 7% al 63% de acetona/ciclohexano) para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro

(0,89 g, 36%)

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,15 min

MS (ESI pos): m/z = 334 $(M+H)^+$

Ejemplo 38a (mezcla racémica, sin)

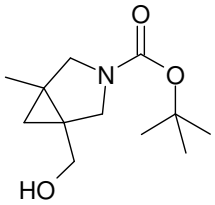


A una solución de Ejemplo 37a (0,87 g, 2,61 mmol) en THF seco (20 mL) a reflujo, se añade complejo de borano dimetlisulfuro (solución 2 M en THF, 5,22 mL, 10,44 mmol) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla se enfría a 0 ºC y 5 mL de una solución de MeOH/HCl 36% (9:1) se añaden gota a gota y la mezcla luego se calienta a reflujo durante la noche. Los solventes se evaporan, el residuo se carga en un cartucho SCX y las fracciones de amoníaco se evaporan para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro (0,63 g, 87%)

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,91 min

MS (ESI pos): m/z = 278 $(M+H)^+$

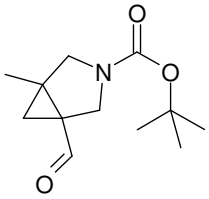
Ejemplo 39a (mezcla racémica, sin)



A una solución de Ejemplo 38a (0,42 g, 1,51 mmol) en EtOH absoluto (20 mL), se añaden di-ter-butildicarbonato (0,33 g, 1,51 mmol) e hidróxido de paladio (0,06 g, 0,03 mmol) y la mezcla se hidrogena a 20 psi durante 20 h. El catalizador se elimina por filtración, el solvente se evapora y el crudo se purifica por cromatografía flash (gradiente de eluyente del 0% al 100% de ciclohexano en AcOEt) para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro (0,19 g, 55%)

GC-MS (método 8): R_t = 10,19 min

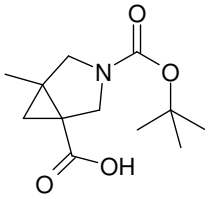
Ejemplo 40a (mezcla racémica, sin)



A una solución del Ejemplo 39a (0,095 g, 0,42 mmol) en DCM seca (5 mL) a 0 ºC, se añade peryodinano de Dess-Martin (0,25 g, 0,59 mmol) y la mezcla se agita luego durante 3 h a temperatura ambiente. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añade seguido por 2,5 mL de una solución al 5% de $Na_2S_2O_3$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separan, las sustancias orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para obtener el compuesto del título, se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación (0,08 g, 85%)

GC-MS (método 8): R_t = 9,85 min

Ejemplo 41a (mezcla racémica, sin)

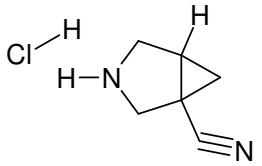


A una solución del Ejemplo 40a (0,08 g, 0,36 mmol) en t-BuOH (2 mL) y 2-metil-2-buteno (0,65 mL de una solución 2 N en THF) a temperatura ambiente se añade hidrógeno-fosfato de sodio (0,133 g, 0,96 mmol) en agua (1,5 mL) seguido por clorito de sodio (0,112 g, 0,99 mmol) y la mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante 5 hs, luego se añade una solución de ácido cítrico (5% en agua). La mezcla se extrae con DCM, las fases se separan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para obtener el compuesto del título (0,065 g, 76%).

GC-MS (método 8): R_t = 10,66 min

MS (EI pos): m/z = 241 $(M)^+$

Ejemplo 42a (mezcla racémica)

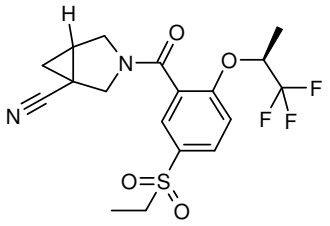


Ejemplo 18a (550 mg, 2,64 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano seco (2 mL) y se añade ácido clorhídrico (1 mL de una solución 4 N en dioxano). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h, el solvente evaporado para obtener el compuesto del título (380 mg, 100%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,24 min

MS (ESI pos): m/z = 109 $(M+H)^+$

Ejemplo 43a (mezcla diastereomérica)

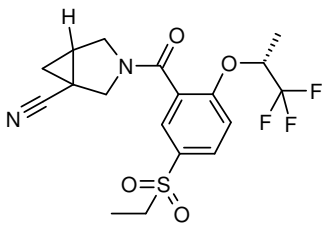


A una solución del ejemplo 4e (210 mg, 0,64 mmol) en DMF seca (5 mL), se añaden HATU (318 mg, 0,84 mmol) y TEA seco (269 µl, 1,93 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, luego el ejemplo 42a (93 mg, 0,64 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla de reacción se trata con alúmina básica y las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con ácido cítrico al 10% y luego con salmuera, se seca usando un cartucho separador de fases y se evapora al vacío. El crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente 50-70% de EtOAc/Ciclohexano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (235 mg, 88%)

HPLC-MS (método 2): R_t = 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 417 $(M+H)^+$

Ejemplo 43b (mezcla diastereomérica)

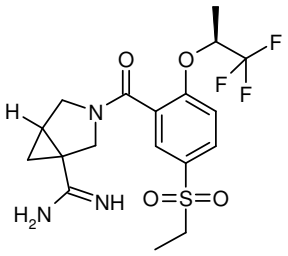


El compuesto del título se prepara como se describió con anterioridad por ejemplo, 43a, a partir del ejemplo 42a (53 mg, 0,36 mmol) y ejemplo 4l (118 mg, 0,36 mmol)

HPLC-MS (método 2): R_t = 1,07 min

MS (ESI pos): m/z = 417 $(M+H)^+$

Ejemplo 45a (mezcla diastereomérica)

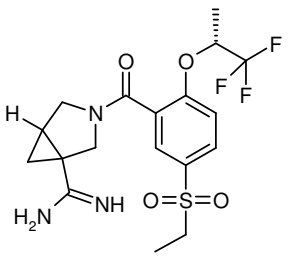


El Ejemplo 45a se prepara tal como se describió por ejemplo, 10a usando ejemplo 43a (235 mg, 0,56 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =0,68 min

MS (ESI pos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Ejemplo 45b (mezcla diastereomérica)

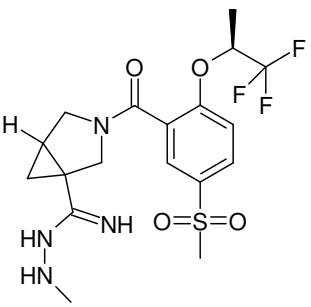


El Ejemplo 45b se prepara tal como se describió por ejemplo, 10a usando ejemplo 43b (121 mg, 0,26 mmol).

HPLC-MS (método 2): R_t =0,87 min

MS (ESI pos): m/z = 434 $(M+H)^+$

Ejemplo 46a (mezcla diastereomérica)

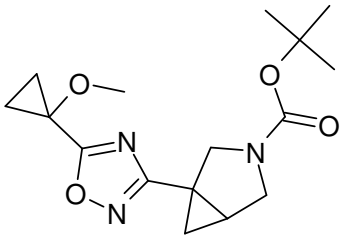


Metilhidrazina (29 µl, 0,55 mmol) se añade al ejemplo 10a (208 mg, 0,50 mmol) en MeOH (2 mL) enfriado a 0 °C. La agitación se continúa durante 2,5 días a temperatura ambiente seguido de 1 h a 40 °C. Después de la evaporación de las sustancias volátiles, el compuesto del título (244 mg, 85% de contenido, 93%) se usa en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

HPLC-MS (Método 2): R_t =0,87 min

MS (ESI pos): m/z = 449 $(M+H)^+$

Ejemplo 47a (mezcla racémica)

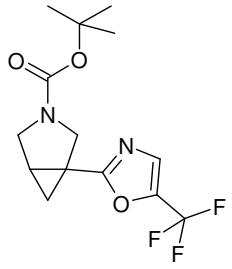


Una solución de ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico (750 mg, 6,46 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (670,2 mg, 3,25 mmol) se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, luego Et_2O se añade a la mezcla, el sólido se filtra y el solvente se elimina a presión reducida. El anhídrido obtenido se añade a una solución del ejemplo 19a (490 mg, 2,03 mmol) y TEA (1,4 ml, 10,06 mmol) en ACN (4 ml) y se calienta bajo irradiación de microondas (100 ºC) durante 30 min y luego a 150 ºC durante 30 min más. Los solventes se evaporan a presión reducida, el residuo se divide entre EtOAc y agua, la capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente n-Hexano/EtOAc 8:2) para obtener el compuesto del título (450 mg, contenido 90%, 69%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,26 min

MS (ESI pos): m/z = 322 $(M+H)^+$

Ejemplo 47b (mezcla racémica)

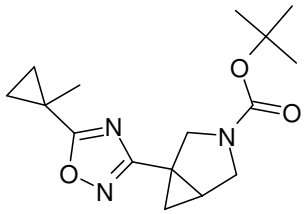


El peryodinano de Dess-Martin (2,63 g, 6,20 mmol) se añade a una solución del ejemplo 33a (1,50 g, 4,43 mmol) en ACN y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 10% de $NaHCO_3$ + solución acuosa al 5% de Na_2SO_3 y se extrae con EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Una alícuota de cetona cruda (900 mg, 2,68 mmol) se disuelve en THF anhidro, reactivo de Burgess (2,50 g, 10,49 mmol) se añade y la mezcla de reacción luego se calienta bajo irradiación de microondas (120 ºC) durante 30 min. EtOAc se añade al la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente EtOAc/ciclohexano 2:8) para obtener el compuesto del título (140 mg, 16%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 319 $(M+H)^+$

Ejemplo 47c (mezcla racémica)

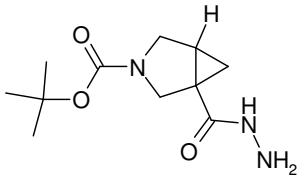


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 47a a partir de ácido 1-metilciclopropan-1-carboxílico (550 mg, 5,49 mmol) en lugar de ácido 1-metoxiciclopropan-1-carboxílico para obtener 340 mg (84% en la última etapa) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,40 min

MS (ESI pos): m/z = 306 $(M+H)^+$

Ejemplo 48a (mezcla racémica)

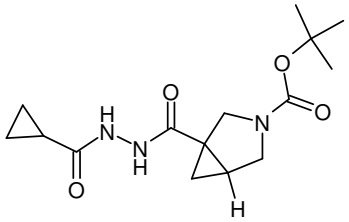


Trimetilsilildiazometano (3,63 ml, 7,26 mmol) se añade gota a gota a una solución agitada de éster 3-terbutílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (1,50 g, 6,60 mmol) disuelto en mezcla de tolueno anhidro/MeOH anhidro a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una pequeña cantidad de ácido acético glacial se añade, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo se divide entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El éster obtenido se disuelve en MeOH anhidro e hidrato de hidrazina (6,00 ml, 123,45 mmol) se añade; la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, el solvente se elimina y el residuo se divide entre agua y DCM. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,40 g, 87%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,74 min

MS (ESI pos): m/z = 242 $(M+H)^+$

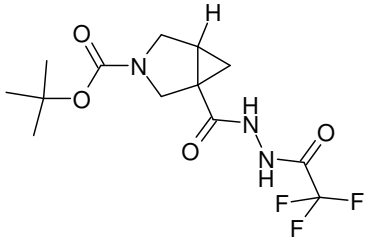
Ejemplo 49a (mezcla racémica)



El éster 3-terbutílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico (300 mg, 1,32 mmol), HATU (552 mg, 1,45 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,45 mmol) en DMF (15 mL) se agitan a temperatura ambiente durante 15 min; clorhidrato de ciclopropilhidrazida (198 mg, 1,45 mmol) seguido de DIPEA (0,25 ml, 1,45 mmol) luego se añade a la mezcla de reacción y la agitación se continúa durante 1 h. 100 ml de agua se añaden, la mezcla de reacción se extrae con Et_2O (2x100 ml), EtOAc/Et_2O (mezcla 1:1, 2x100 ml), EtOAc (1x50 ml) luego las fases orgánicas recolectadas se lavan con HCl 0,5 N, $NaHCO_3$ acuoso al 10%, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (290 mg, 70%) usado para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

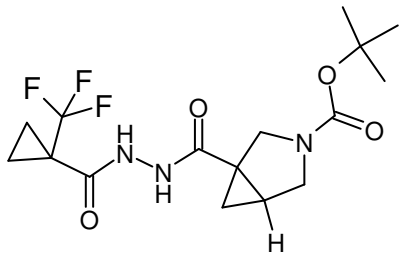
HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min
MS (ESI pos): m/z = 254 $(M\text{-}tBu + H)^+$

Ejemplo 49b (mezcla racémica)



El anhídrido trifluoroacético (0,20 ml, 1,41 mmol) se añade gota a gota a una solución del ejemplo 48a (340 mg, 1,41 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 1,55 mmol) en ACN a 0 °C, luego la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se divide entre agua y EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título (450 mg, 95%)
HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,79 min
MS (ESI pos): m/z = 355 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 49c (mezcla racémica)



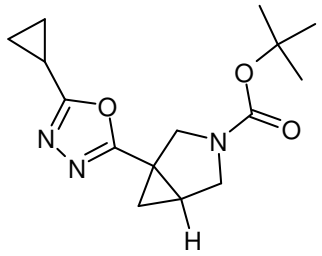
HATU (997 mg, 2,62 mmol) y DIPEA (450 µl, 2,62 mmol) se añaden a una solución de ácido 1-trifluometilciclopropan-1-carboxílico (404 mg, 2,62 mmol) en 20 ml de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos; carbamato de ter-butilo (315 mg, 2,38 mmol) se añade y la mezcla resultante se agita 3 horas. Agua y Et_2O se añaden y las fases se separan; la capa orgánica se lava con HCl 0,5 M, $NaHCO_3$ acuoso al 10%, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de 1,4-dioxano, se añade solución en dioxanos de HCl 4 M (9,7 ml, 38,8 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agita durante la noche. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 403 mg de clorhidrato de hidrazina de ácido 1-trifluorometil-ciclopropancarboxílico. El

compuesto del título luego se prepara análogamente al ejemplo 49a usando 410 mg (1,80 mmol) de éster 3-ter-butílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1,3-dicarboxílico racémico, DIPEA (0,68 ml, 3,97 mmol), HATU (754 mg, 1,98 mmol), clorhidrato de hidrazina del ácido 1-trifluorometil-ciclopropancarboxílico (403 mg, 1,97 mmol) para obtener 637 mg (94%) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min

MS (ESI pos): m/z = 395 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 50a (mezcla racémica)

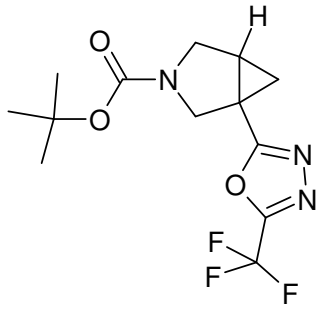


El reactivo de Burgess (894 mg, 3,75 mmol) se añade al ejemplo 49a (290 mg, 0,94 mmol) en THF anhidro (5 mL) y la mezcla de reacción luego se calienta bajo irradiación de microondas (120 ºC) durante 25 min. EtOAc se añade al la mezcla de reacción y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente 25-100% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (162 mg, 59%).

HPLC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min

MS (ESI pos): m/z = 292 $(M+H)^+$

Ejemplo 50b (mezcla racémica)



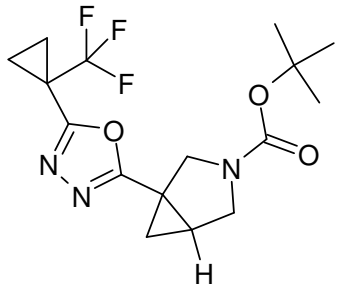
El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 50a, a partir del ejemplo 49b (100 mg, 0,30 mmol) en lugar del ejemplo 49a para obtener 50 mg de

producto (53%)

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,25 min

MS (ESI pos): m/z = 337 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 50c (mezcla racémica)

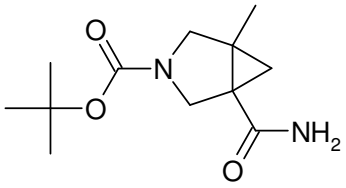


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 50a a partir del ejemplo 49c (637 mg, 1,69 mmol) en lugar del ejemplo 49a para obtener 546 mg (94%) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,23 min

MS (ESI pos): m/z = 360 $(M+H)^+$

Ejemplo 51a (mezcla racémica, sin)

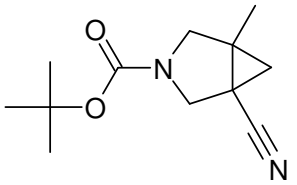


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 5a a partir del ejemplo 41a (185,0 mg, 0,77 mmol) en lugar de éster 3-terbutílico del ácido 3-azabiciclo[3,1,0]hexan-1,3-dicarboxílico racémico para obtener 130 mg (71%) de producto.

HPLC-MS (Método 8): R_t = 11,34 min

MS (ESI pos): m/z = 184 $(M-tBu)^+$

Ejemplo 52a (mezcla racémica, sin)

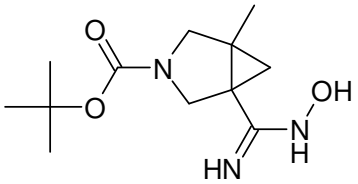


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 8a a partir del ejemplo 51a (128 mg, 0,53 mmol) en lugar del ejemplo 7a, usando solución acuosa al 10% de ácido cítrico en lugar de HCl acuoso para obtener 138 mg (contenido 80%, 93%) de producto usado sin ulterior purificación.

HPLC-MS (Método 8): R_t = 9,71 min

MS (ESI pos): m/z = 166 $(M\text{-}tBu)^+$

Ejemplo 53a (mezcla racémica, sin)

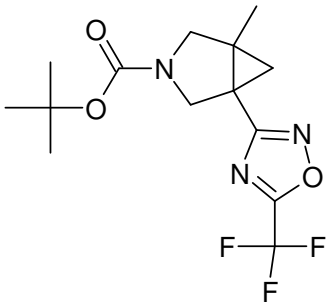


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 19a a partir del ejemplo 52a (138 mg, contenido 80%, 0,50 mmol) en lugar del ejemplo 18a para obtener 127 mg (100%) de producto.

HPLC-MS (Método 6): R_t = 2,00 min

MS (ESI pos): m/z = 200 $(M\text{-}tBu+H)^+$

Ejemplo 54a (mezcla racémica, sin)

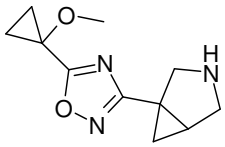


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20a a partir del ejemplo 53a (125 mg, 0,49 mmol) en lugar del ejemplo 19a y usando 0-40% de EtOAc/ciclohexano como eluyente de purificación para obtener 100 mg (61%) de producto.

HPLC-MS (Método 8): R_t = 9,76 min

MS (ESI pos): m/z = 277 $(M\text{-}tBu)^+$

Ejemplo 55a (mezcla racémica)

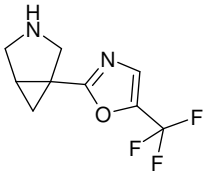


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 25a, a partir del ejemplo 47a (450 mg, contenido 90%, 1,26 mmol) en lugar de 13a. Después de elaboración básica, se obtiene la amina libre (230 mg, 82%).

HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,59 min

MS (ESI pos): m/z = 222 $(M+H)^+$

Ejemplo 55b (mezcla racémica)

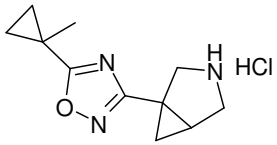


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 55a a partir del ejemplo 47b (310 mg, 0,97 mmol) en lugar del ejemplo 47a para obtener 130 mg (61%) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,70 min

MS (ESI pos): m/z = 219 $(M+H)^+$

Ejemplo 55c (mezcla racémica)

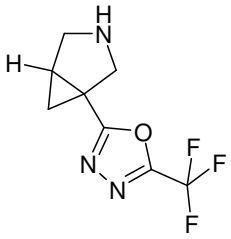


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 25a, a partir del ejemplo 47c (340 mg, contenido 90%, 1,0 mmol) en lugar del ejemplo 13a para obtener (190 mg, 80%).

HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min

MS (ESI pos): m/z = 206 $(M+H)^+$

Ejemplo 55d (mezcla racémica)

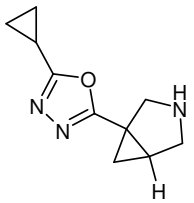


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 55a a partir del ejemplo 50b (330 mg, 1,03 mmol) en lugar del ejemplo 47a para obtener 200 mg (88%) de producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,61 min

MS (ESI pos): m/z = 220 $(M+H)^+$

Ejemplo 55e (mezcla racémica)

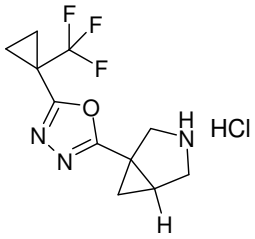


El Ejemplo 50a (162 mg, 0,56 mmol) se disuelve en diclorometano (5 mL) y se añade ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se evapora y el crudo se purifica primero sobre el cartucho SCX, luego por cromatografía RP (eluyente 5-40% de ACN/Agua) para obtener el compuesto del título (100 mg, 94%).

HPLC-MS (Método 2): R_t = 0,49 min, amplio

MS (ESI pos): m/z = 192 $(M+H)^+$

Ejemplo 55f (mezcla racémica)

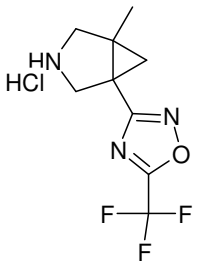


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 25a, a partir del ejemplo 50c (546 mg, 1,52 mmol) para obtener 450 mg (100%) de producto.

HPLC-MS (Método 1): R_t = 0,65 min

MS (ESI pos): m/z = 260 $(M+H)^+$

Ejemplo 55g (mezcla racémica, sin)

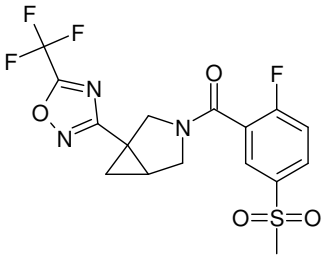


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 25a a partir del ejemplo 54a (100 mg, 0,30 mmol) en lugar del ejemplo 13a para obtener 90 mg (81%) de producto.

HPLC-MS (Método 6): R_t = 2,01 min

MS (ESI pos): m/z = 234 $(M+H)^+$

Ejemplo 56a (mezcla racémica)



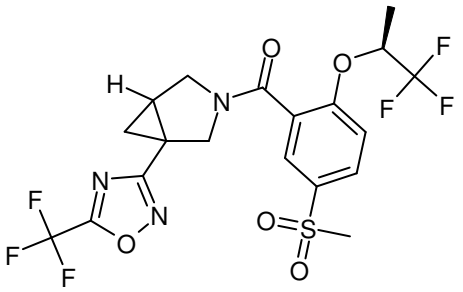
Ácido 2-Fluoro-5-metansulfonil-benzoico (563,0 mg, 2,58 mmol), HATU (1064 mg, 2,80 mmol) y DIPEA (1,12 ml, 6,45 mmol) se añaden al ejemplo 25k (550,0 mg, 2,15 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide entre DCM y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 12-100% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (690 mg, 77%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 10,69 min

MS (ESI pos): m/z = 420 $(M+H)^+$

Formas de realización de ejemplo de compuestos activos

Ejemplo 1 (mezcla diastereomérica)



El Ejemplo 9a (54 mg, 0,12 mmol), se disuelve en ACN (2 mL) en un recipiente de microondas y se añaden anhídrido trifluoroacético (23 µl, 0,16 mmol) y TEA seco (52 µl, 0,37 mmol). La mezcla se calienta bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. Se añade anhídrido trifluoroacético (100 µl, 0,70 mmol) y la mezcla se calienta bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min. Los solventes se evaporan y el crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente DCM/MeOH 98:2) para obtener el compuesto del título (54 mg, 85%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,72 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

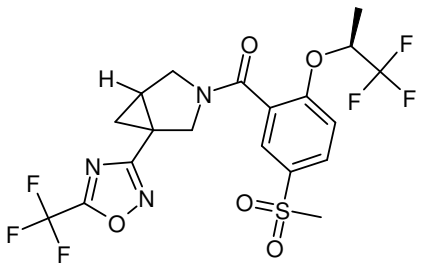
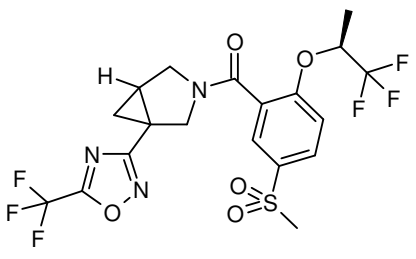
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Sometido a separación: 78 mg de Ejemplo 1;

Obtenido: 27 mg de diastereómero 1 (Exp. 2) y 42 mg de diastereómero 2 (Exp. 3)

Ejemplo 2: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 3: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 2	6,146 (método 9)	11,64	514
Exp. 3	8,218 (método 9)	11,65	514

Ejemplo 4 (diastereómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y ejemplo 5 (diastereómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 1, a partir del ejemplo 9b (73 mg, 0,17 mmol); Obtenido: 54 mg de mezcla diastereomérica (62%).

Los compuestos del título se obtienen por separación de tal mezcla por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

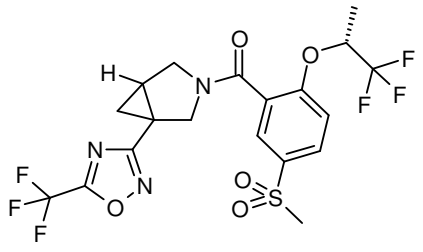
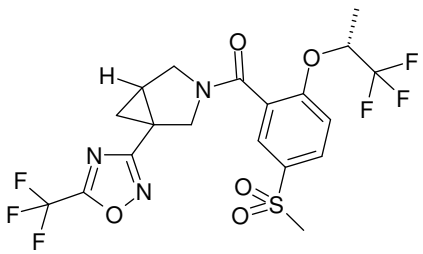
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Sometido a separación: 54 mg de mezcla diastereomérica;

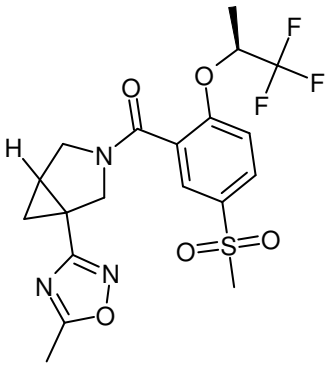
Obtenido: 23 mg de diastereómero 1 (exp. 4) y 23 mg de diastereómero 2 (Exp. 5)

Ejemplo 4: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 5: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z

Exp. 4	6,868 (método 9)	11,62	514
Exp. 5	8,214 (método 9)	11,63	514

Ejemplo 6 (mezcla diastereomérica)



El Ejemplo 9a (54 mg, 0,12 mmol) se disuelve en ACN (2 mL) en un recipiente de microondas y se añaden anhídrido acético (15 µl, 0,16 mmol) y TEA seco (52 µl, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. TEA seca (100 µl, 0,71 mmol) se añade y la mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Los solventes se evaporan y el crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente DCM/MeOH 98:2) para obtener el compuesto del título (38 mg, 67%)

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,97 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

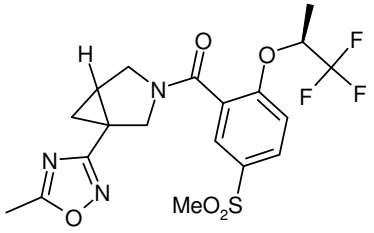
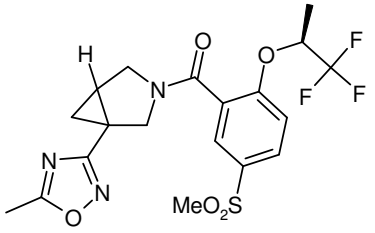
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 10 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

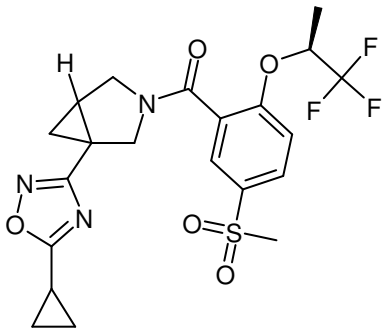
Sometido a separación: 200 mg de Ejemplo 6;

Obtenido: 61 mg de diastereómero 1 (Exp. 7) y 75 mg de diastereómero 2 (Exp. 8)

Ejemplo 7: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 8: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 7	11,561 (método 12)	7,55	460
Exp. 8	16,154 (método 12)	7,57	460

Ejemplo 9 (mezcla diastereomérica)



A una solución de ejemplo 9a (0,055 g, 0,12 mmol) en ACN seco (2 mL), anhídrido de diciclopropilo (0,075 g, 90% de contenido, 0,44 mmol, preparado tal como se describe en *J. Org. Chem.*, **67**, 5226-5231; 2002) y TEA seco (0,088 mL, 0,62 mmol) se añaden y la mezcla se calienta bajo irradiación de microondas (100 ºC) durante 50 min y luego se calienta a 150 ºC durante otros 30 min. Los solventes se evaporan, el crudo se purifica por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc de 50:50 a 20:80) para obtener el compuesto del título (0,033 g, 54%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 10,80 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una

fase estacionaria quiral.

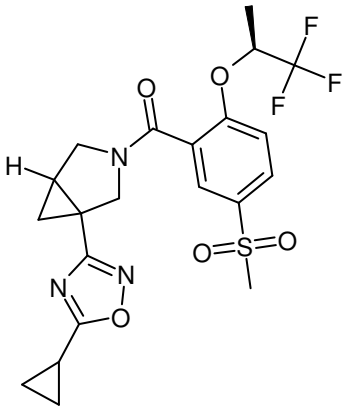
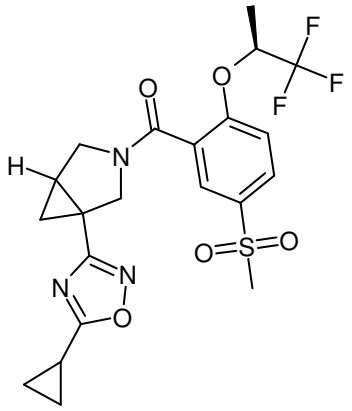
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/EtOH 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

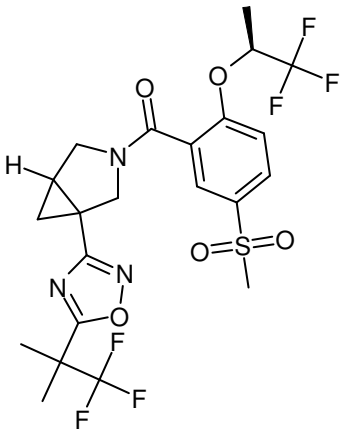
Sometido a separación: 200 mg de Ejemplo 9

Obtenido: 84 mg de diastereómero 1 (Exp. 10) y 78 mg de diastereómero 2 (Exp. 11)

Ejemplo 10: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 11: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 10	10,736 (método 15)	8,29	486
Exp. 11	12,824 (método 15)	8,29	486

Ejemplo 12 (mezcla diastereomérica)

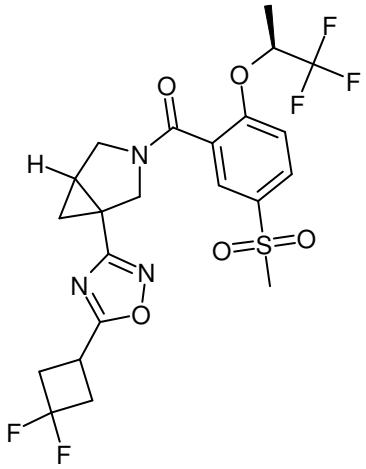


N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (330 mg, 1,60 mmol) se añade a ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (500 mg, 3,20 mmol) en DCM y se continúa la agitación durante 2 d a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante, ejemplo 9a (100 mg, 0,23 mmol) y TEA (160 µl, 0,15 mmol) en ACN (2 mL) se calientan bajo irradiación con microondas (100 ºC) durante dos ciclos de 30 min. Los solventes se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (ciclohexano/EtOAc de 100:0 a 20:80) seguido por HPLC preparativa (fase estacionaria: Xterra C18 5 µm 30 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para obtener el compuesto del título (35 mg, 27%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,63 min

MS (APCI): m/z = 556 $(M+H)^+$

Ejemplo 13 (mezcla diastereomérica)



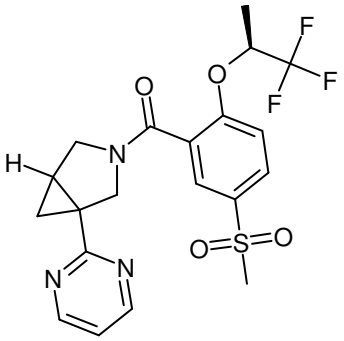
El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 12,

empleando el ejemplo 9a (100 mg, 96% de contenido, 0,22 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutancarboxílico (142 mg, 1,04 mmol) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenido: 80 mg (70%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,15 min

MS (ESI pos): m/z = 536 $(M+H)^+$

Ejemplo 14 (mezcla diastereomérica)

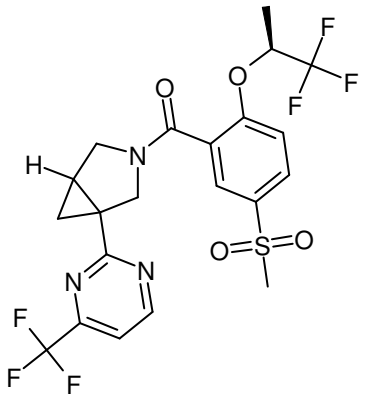


El Ejemplo 10a (150 mg, 83% de contenido, 0,3 mmol) y 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1,5 mL) se calientan hasta 175 °C en un horno de microondas durante 1 hora. Agua y DCM se añaden a la mezcla de reacción y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 70-100% de EtOAc/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (44 mg, 33%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,35 min

MS (APCI): m/z = 456 $(M+H)^+$

Ejemplo 15 (mezcla diastereomérica)



El Ejemplo 10a (95 mg, 0,23 mmol) en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (3,0 mL) se calienta bajo irradiación de microondas a 70 ºC durante 5 min y luego a 110 ºC durante 5 min. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 50-80% de ciclohexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (100 mg, 84%)

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,56 min

MS (ESI pos): m/z = 524 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

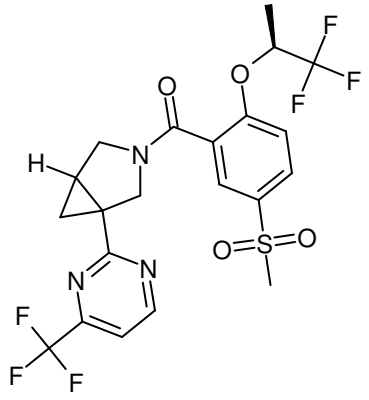
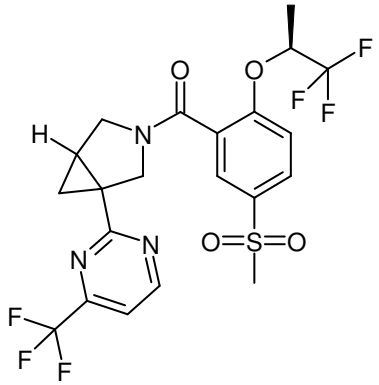
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 ℃; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Sometido a separación: 100 mg de Ejemplo 15;

Obtenido: 45 mg de diastereómero 1 (Exp. 16) y 48 mg de diastereómero 2 (Exp. 17)

Ejemplo 16: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 17: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 16	9,184 (método 14)	8,96	524
Exp. 17	10,943 (método 14)	8,90	524

Ejemplo 18 (diastereómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y ejemplo 19 (diastereómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 15, a partir del ejemplo 10b (95 mg, 0,23 mmol); se obtienen 75 mg de mezcla diastereomérica (59%). Los compuestos del título se obtienen por separación de tal mezcla por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

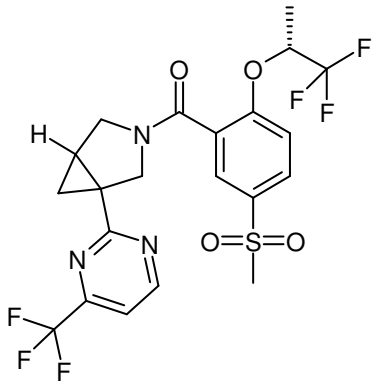
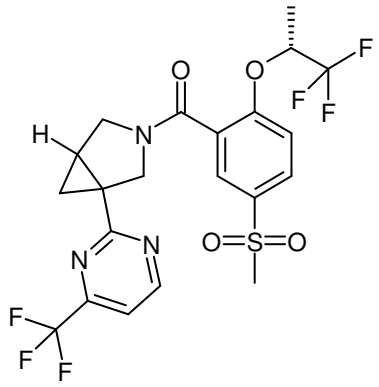
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/EtOH 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

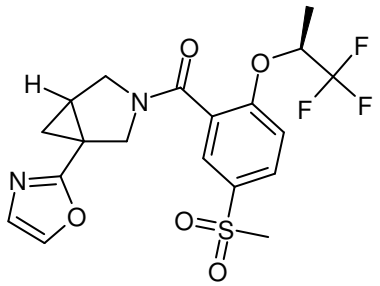
Sometido a separación: 70 mg de mezcla diastereomérica;

Obtenido: 33 mg de diastereómero 1 (exp. 18) y 33 mg de diastereómero 2 (Exp. 19)

Ejemplo 18: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 19: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 18	9,45 (método 13)	8,96	524
Exp. 19	10,602 (método 13)	8,94	524

Ejemplo 20 (mezcla diastereomérica)

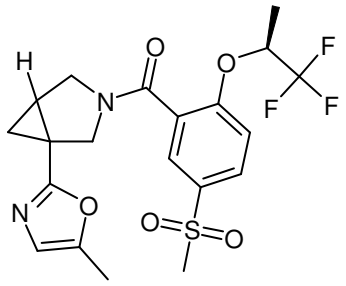


El Ejemplo 4a (19 mg, 0,061 mmol), HATU (27 mg, 0,072 mmol) y TEA (39 µl, 0,266 mmol) se añaden al ejemplo 25a (15 mg) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía flash (eluyente 50-100% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (8 mg).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,75 min

MS (APCI): m/z = 445 $(M+H)^+$

Ejemplo 21 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25b (87 mg, 95% de contenido, 0,41 mmol) y empleando TBTU (146 mg, 0,45 mmol) en lugar de HATU y DIPEA (354 µl, 2,067 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 140 mg (73 %).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,98 min

MS (APCI): m/z = 459 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

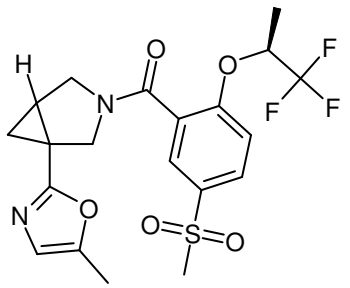
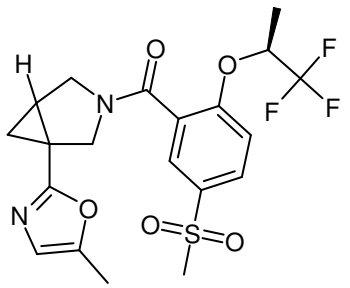
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 75:25; tasa de flujo: 10 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

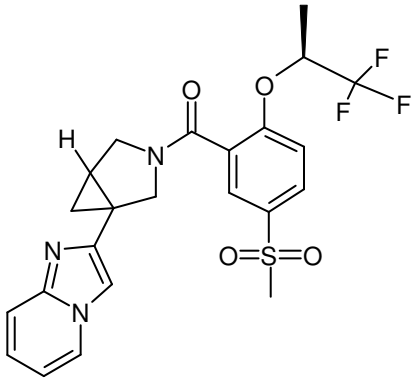
Sometido a separación: 110 mg de Ejemplo 21 preparado tal como se describió con anterioridad;

Obtenido: 43 mg de diastereómero 1 (Exp. 22) y 47 mg de diastereómero 2 (Exp. 23)

Ejemplo 22: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 23: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 22	12,002 (método 11)	7,88	459
Exp. 23	16,017 (método 11)	7,92	459

Ejemplo 24 (mezcla diastereomérica)

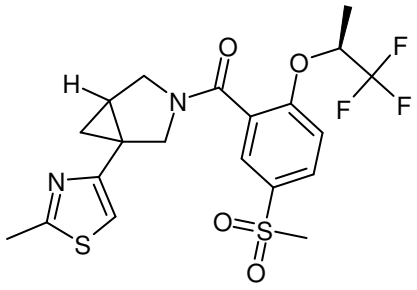


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25c (180 mg, 75% de contenido, 0,57 mmol). Obtenido: 180 mg (63 %).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,77 min

MS (APCI): m/z = 494 $(M+H)^+$

Ejemplo 25 (mezcla diastereomérica)

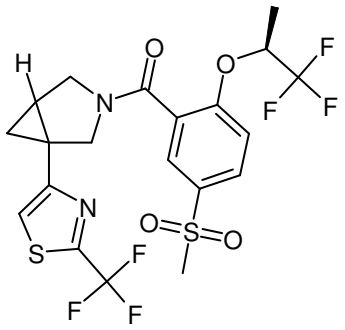


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25d (33 mg, 0,15 mmol). Obtenido: 52 mg (72%)

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,48 min

MS (APCI): m/z = 475 $(M+H)^+$

Ejemplo 26 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25e (87 mg, 0,32 mmol) y empleando TBTU (114 mg, 0,35 mmol) en lugar de HATU y DIPEA (275 µl, 1,607 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 102 mg (70%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 12,00 min

MS (ESI): m/z = 529 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

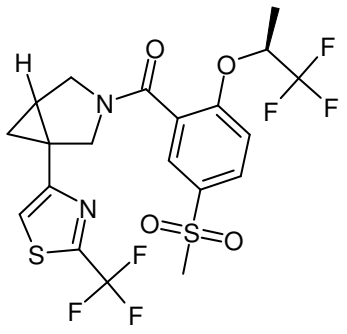
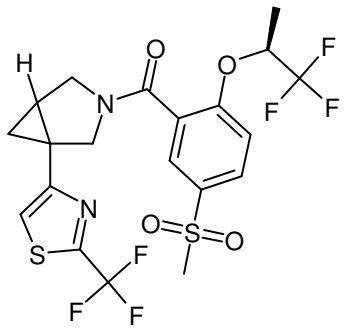
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

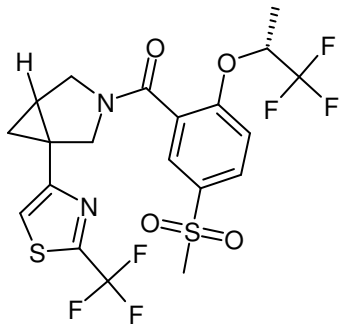
Sometido a separación: 100 mg de Ejemplo 26 preparado tal como se describió con anterioridad;

Obtenido: 40 mg de diastereómero 1 (Exp. 27) y 43 mg de diastereómero 2 (Exp. 28)

Ejemplo 27: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 28: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 27	7,217 (método 10)	9,37	529
Exp. 28	13,157 (método 10)	9,33	529

Ejemplo 29 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25e (87 mg, 0,32 mmol) y empleando el ejemplo 4b (110 mg, 0,35 mmol) en lugar de ejemplo 4a, TBTU (114 mg, 0,35 mmol) en lugar de HATU y DIPEA (275 µl, 1,607 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 104 mg (60%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 12,01 min

MS (ESI): m/z = 529 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

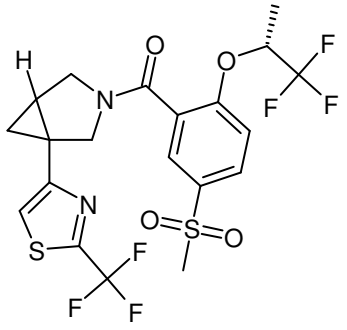
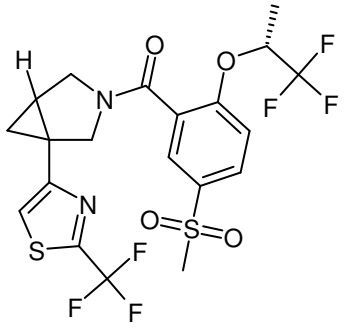
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 210 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

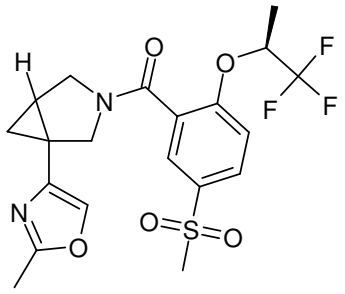
Sometido a separación: 100 mg de Ejemplo 29 preparado tal como se describió con anterioridad;

Obtenido: 37 mg de diastereómero 1 (Exp. 30) y 52 mg de diastereómero 2 (Exp. 31)

Ejemplo 30: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 31: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

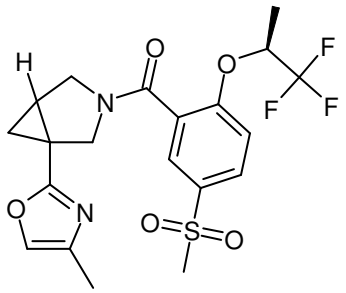
Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 30	9,033 (método 10)	11,83	529
Exp. 31	16,773 (método 10)	11,83	529

Ejemplo 32 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25f (13 mg, 0,063 mmol) y empleando TBTU (22 mg, 0,070 mmol) en lugar de HATU y DIPEA (54 µl, 0,316 mmol) en lugar de TEA. Obtenido: 17 mg (58 %).
HPLC-MS (método 5): R_t = 7,70 min
MS (APCI): m/z = 459 $(M+H)^+$

Ejemplo 33 (mezcla diastereomérica)

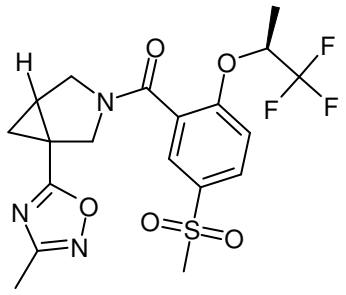


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25g (34 mg, 82% de contenido, 0,14 mmol) y empleando TBTU (49 mg, 0,15 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (119 µl, 0,69 mmol) en forma de una base. Obtenido: 21 mg (33%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 10,06 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Ejemplo 34 (mezcla diastereomérica)

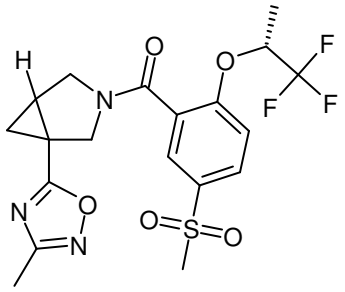


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25h (64 mg, 0,31 mmol) y empleando TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (270 µl, 1,574 mmol) en forma de una base. Obtenido: 124 mg (85%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,65 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Ejemplo 35 (mezcla diastereomérica)

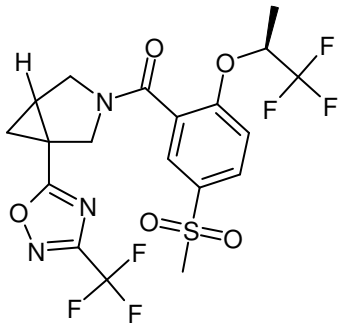


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25h (64 mg, 0,31 mmol) y empleando el ejemplo 4b (103 mg, 0,33 mmol) en lugar de ejemplo 4a, TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (270 µl, 1,574 mmol) en forma de una base. Obtenido: 90 mg (62%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,63 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Ejemplo 36 (mezcla diastereomérica)

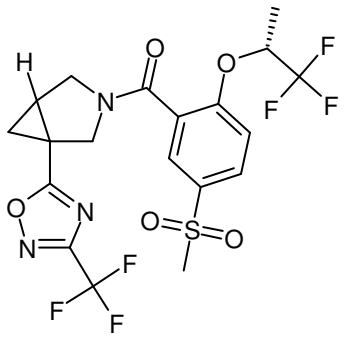


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25i (80 mg, 0,31 mmol) y empleando TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (268 µl, 1,565 mmol) en forma de una base. Obtenido: 102 mg (63 %).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,14 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Ejemplo 37 (mezcla diastereomérica)

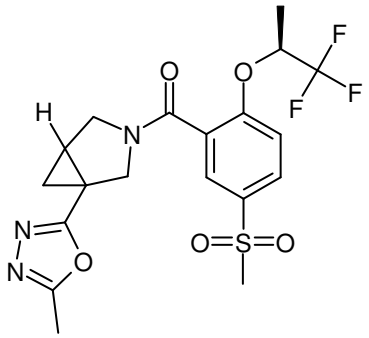


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25i (80 mg, 0,313 mmol) y empleando el ejemplo 4b (98 mg, 0,31 mmol) en lugar de ejemplo 4a, TBTU (111 mg, 0,35 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (268 µl, 1,56 mmol) en forma de una base. Obtenido: 120 mg (74%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,14 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Ejemplo 38 (mezcla diastereomérica)

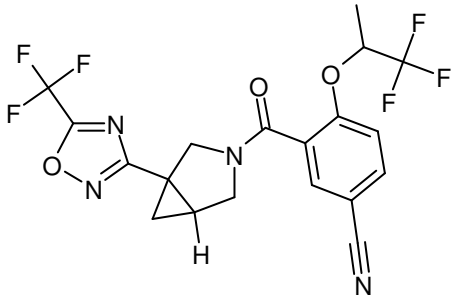


El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25j (58 mg, 0,29 mmol). Obtenido: 11 mg (8%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 7,14 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Ejemplo 39 (mezcla diastereomérica)

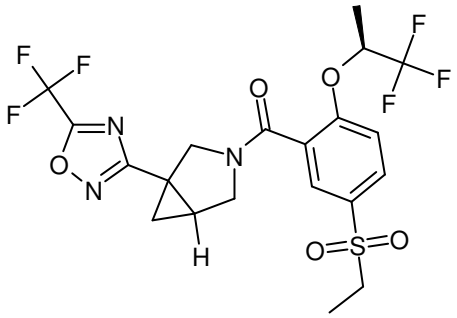


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (50 mg, 0,19 mmol) y empleando el ejemplo 4d (61 mg, 0,23 mmol) en lugar de ejemplo 4a y DIPEA (234 µl, 1,37 mmol) en forma de una base. Obtenido: 71 mg (78%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,76 min

MS (APCI): m/z = 461 $(M+H)^+$

Ejemplo 40 (mezcla diastereomérica)

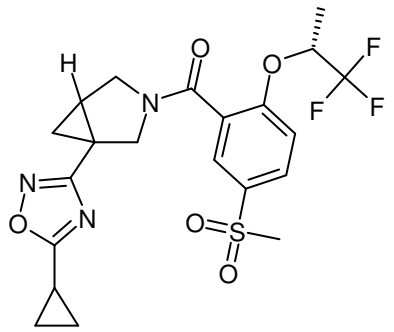


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (50 mg, 0,19 mmol) y empleando el ejemplo 4e (77 mg, 0,235 mmol) en lugar de ejemplo 4a y DIPEA (268 µl, 1,565 mmol) en forma de una base. Obtenido: 75 mg (73%)

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,77 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Ejemplo 41 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25l (135 mg, 0,59 mmol) y empleando el ejemplo 4b (185 mg, 0,59 mmol) en lugar de ejemplo 4a. Obtenido: 190 mg (66%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,31 min

MS (APCI): m/z = 486 $(M+H)^+$

Ejemplo 42 (diastereómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y ejemplo 43 (diastereómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25m (100 mg) y empleando el ejemplo 4b (207 mg, 75% de contenido, 0,498 mmol) en lugar de ejemplo 4a; obtenidos 145 mg. Los diastereómeros individuales se obtienen por separación de tal mezcla por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

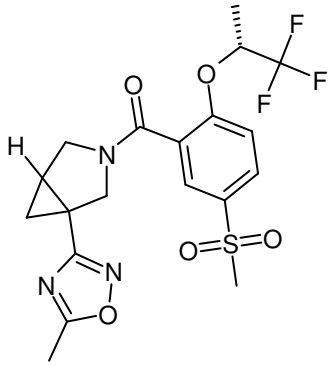
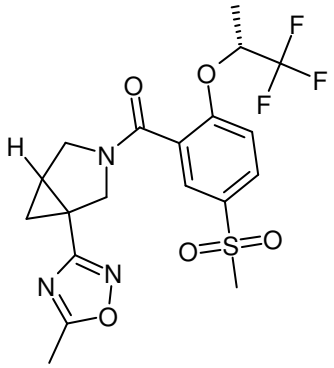
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

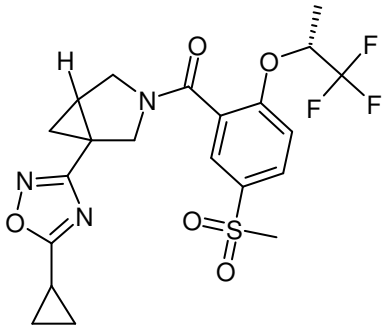
Sometido a separación: 145 mg de la mezcla;

Obtenido: 55 mg de diastereómero 1 (Exp. 42) y 60 mg de diastereómero 2 (Exp. 43)

Ejemplo 42: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 43: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 5): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 42	26,709 (método 13)	7,57	460
Exp. 43	30,798 (método 13)	7,51	460

Ejemplo 44 (estereómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)



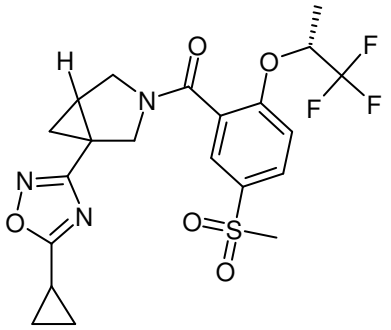
El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25n (35 mg, 94% de contenido, 0,14 mmol) y empleando el ejemplo 4b (48 mg, 0,15 mmol) en lugar de ejemplo 4a y HATU (76 mg, 0,20 mmol) en forma de agente de acoplamiento. Obtenido: 26 mg (37%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 10,74 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

HPLC (fase estacionaria quiral, método 10): R_t = 13,704 min

Ejemplo 45 (estereómero simple, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)



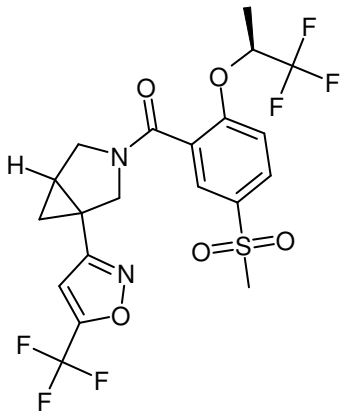
El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25o (35 mg, 88% de contenido, 0,13 mmol) y empleando el ejemplo 4b (42 mg, 0,13 mmol) en lugar de ejemplo 4a y HATU (67 mg, 0,17 mmol) en forma de agente de acoplamiento. Obtenido: 15 mg (22 %):

HPLC-MS (método 6): R_t = 10,71 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

HPLC (fase estacionaria quiral, método 10): R_t = 13,665 min

Ejemplo 46 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25p (83 mg, 90% de contenido, 0,29 mmol). Obtenido: 102 mg (68%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 9,22 min

MS (APCI): m/z = 513 $(M+H)^+$

Los diastereómeros individuales se obtuvieron por HPLC separación usando una fase estacionaria quiral.

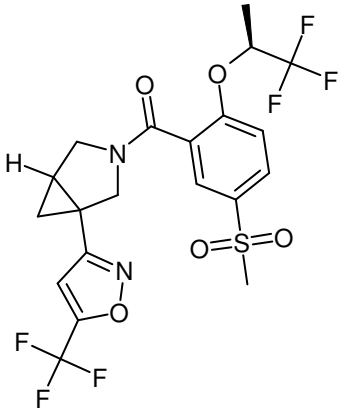
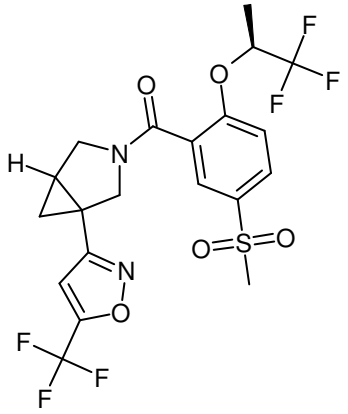
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

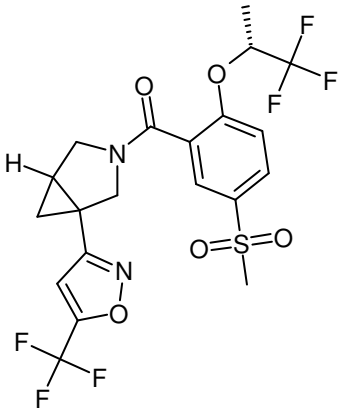
Sometido a separación: 72 mg del Ejemplo 46;

Obtenido: 25 mg de diastereómero 1 (Exp. 47) y 30 mg de diastereómero 2 (Exp. 48)

Ejemplo 47: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 48: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC queral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 47	6,301 (método 12)	11,76	513
Exp. 48	9,619 (método 12)	11,76	513

Ejemplo 49 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describe para el ejemplo 20, a partir del ejemplo 25p (83 mg, 90% de contenido, 0,29 mmol) y empleando el ejemplo 4b (91 mg, 0,29 mmol) en lugar de ejemplo 4a. Obtenido: 130 mg (87%).

HPLC-MS (método 6): R_t = 11,76 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

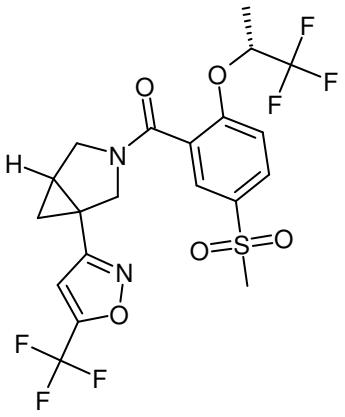
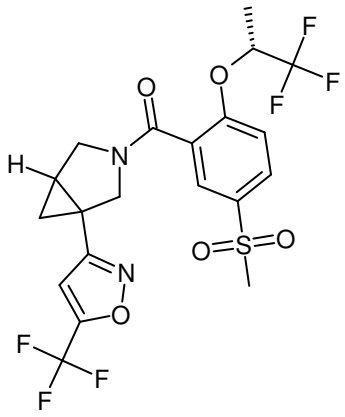
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

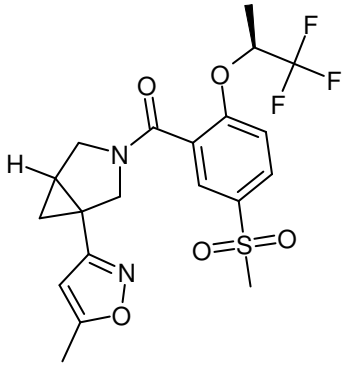
Sometido a separación: 100 mg del Ejemplo 49;

Obtenido: 40 mg de diastereómero 1 (Exp. 50) y 35 mg de diastereómero 2 (Exp. 51)

Ejemplo 50: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 51: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 50	8,004 (método 12)	11,77	513
Exp. 51	9,898 (método 12)	11,77	513

Ejemplo 52 (mezcla diastereomérica)

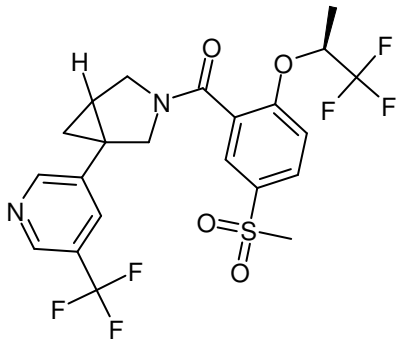


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25q (50 mg, 90% de contenido, 0,22 mmol) y empleando HATU (111 mg, 0,29 mmol) en forma de agente de acoplamiento. Obtenido: 82 mg (79 %).

HPLC-MS (método 6): R_t = 10,28 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Ejemplo 53 (mezcla diastereomérica)



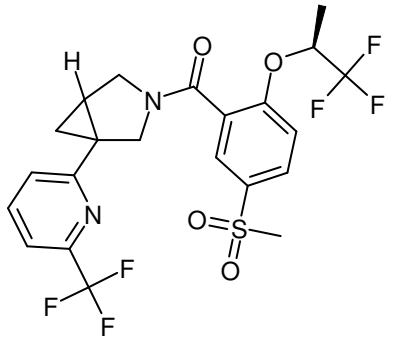
El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 32a (150 mg, 0,48 mmol) y empleando TBTU (164 mg, 0,51 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (419 µl, 2,402 mmol) en forma de una base.

Obtenido: 161 mg (64 %).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,92 min

MS (APCI): m/z = 523 $(M+H)^+$

Ejemplo 54 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 32b (97 mg, 0,31 mmol) y empleando TBTU (106 mg, 0,33 mmol) como agente de acoplamiento y DIPEA (271 µl, 1,553 mmol) en forma de una base.

Obtenido: 108 mg (66%).

HPLC-MS (método 7): R_t = 7,96 min

MS (ESI pos): m/z = 523 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

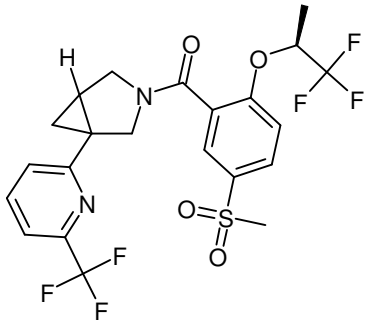
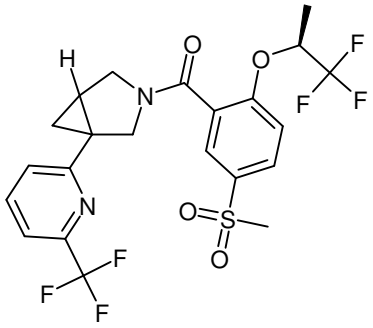
Método para separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, Temperatura: 25 °C; detección UV: 228 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

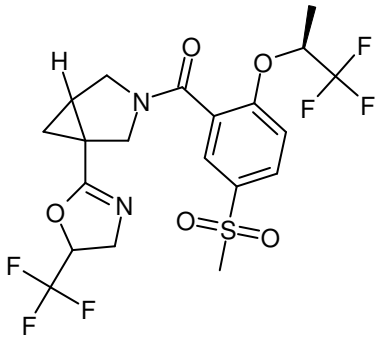
Sometido a separación: 78 mg del Ejemplo 54;

Obtenido: 31 mg de diastereómero 1 (Exp. 55) y 33 mg de diastereómero 2 (Exp. 56)

Ejemplo 55: diastereómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 56: diastereómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (método 6): R_t [min]	MS (ESI): m/z
Exp. 55	8,87 (método 9)	11,95	523
Exp. 56	13,428 (método 9)	11,95	523

Ejemplo 57 (mezcla diastereomérica)

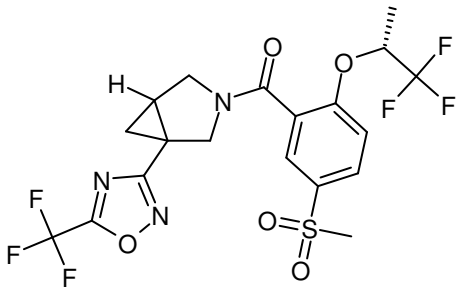


Se añaden fluoruro de nonafluorobutansulfonilo (136 mg, 0,45 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (135 µL, 0,90 mmol) al ejemplo 35a (160 mg, 0,300 mmol) en DCM (1 mL). La agitación se continúa durante 1 h a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida para dar un residuo, que se purifica por cromatografía flash (eluyente 60-90% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (90 mg, 58%).

HPLC-MS (método 5): R_t = 8,29 min

MS (APCI): m/z = 515 $(M+H)^+$

Ejemplo 58 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 1, a partir del ejemplo 9b (73 mg, 0,17 mmol); obtenidos: 54 mg (63%) .

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,19 min

MS (ESI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

Ejemplo 59 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y Ejemplo 60 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

Los diastereoisómeros del ejemplo 13 se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

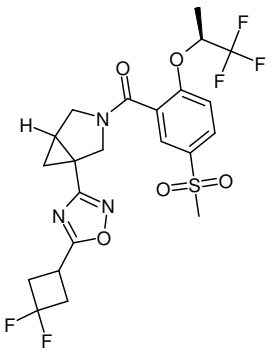
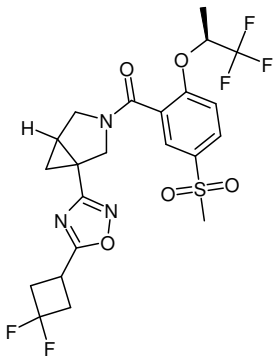
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:15; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

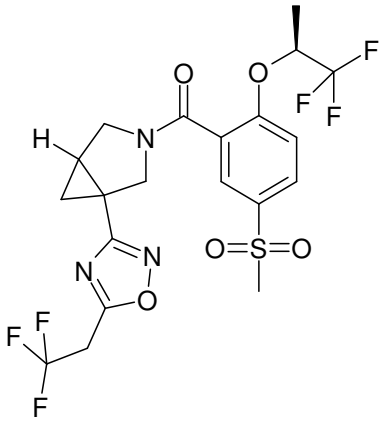
Presentado para separación: 60 mg de Ejemplo 13

Obtenidos: 21 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 59) y 23 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 60)

Ejemplo 59: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 60: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 59	14,180 (Método 17)	7,12	536
Exp. 60	18,345 (Método 17)	7,11	536

Ejemplo 61 (mezcla diastereomérica)

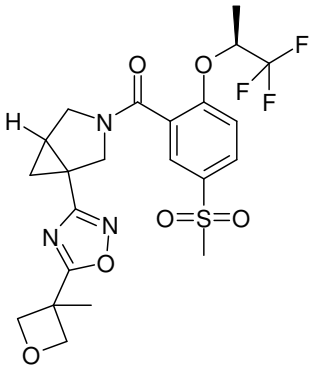


El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9a (150 mg, 98% de contenido, 0,34 mmol) y anhídrido 3,3,3-trifluoropropiónico (198 mg, contenido 81%, 0,68 mmol) proveniente de un lote de anhídrido crudo de 830 mg sintetizado de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (500 µl, 5,66 mmol) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 38 mg (21%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 6,81 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Ejemplo 62 (mezcla diastereomérica)

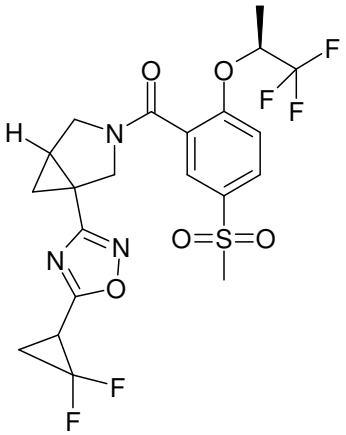


El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9a (122 mg, 98% de contenido, 0,28 mmol) y anhídrido del ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (300 mg de a 450 mg de lote de anhídrido crudo) sintetizado de ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (300 mg, 2,58 mmol) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 91 mg (64%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 5,82 min

MS (ESI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

Ejemplo 63 (mezcla diastereomérica)

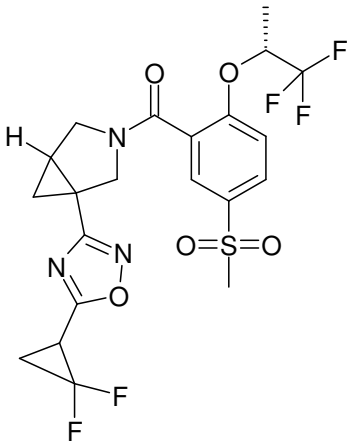


El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9a (180 mg, 96% de contenido, 0,40 mmol) y anhídrido del ácido 2,2-difluorociclopropancarboxílico (46% de un lote obtenido de 544 mg, 4,46 mmol de ácido 2,2-difluorociclopropancarboxílico) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 76 mg (37%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 6,64 min

MS (ESI pos): m/z = 522 $(M+H)^+$

Ejemplo 64 (mezcla diastereomérica)

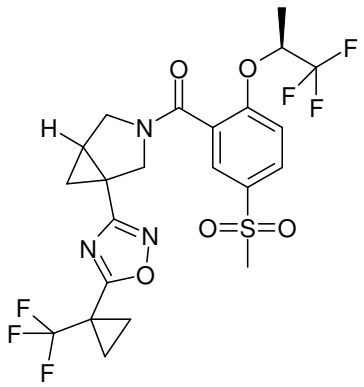


El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9b (260 mg, 93% de contenido, 0,55 mmol) y anhídrido del ácido 2,2-difluorociclopropancarboxílico (88% de un lote obtenido de 700 mg, 5,73 mmol, de ácido 2,2-difluorociclopropancarboxílico) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 160 mg (55%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,14 min

MS (APCI pos): m/z = 522 $(M+H)^+$

Ejemplo 65 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9a (120 mg, 0,28 mmol) y anhídrido de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (67% de un lote obtenido de 500 mg, 3,24 mmol, de ácido 1-(Trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 71 mg (47%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,56 min

MS (ESI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

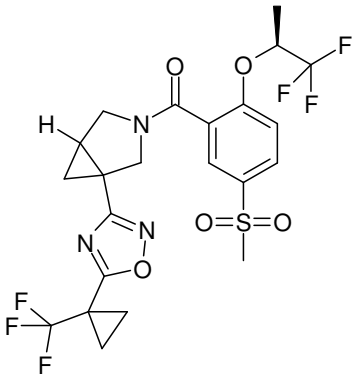
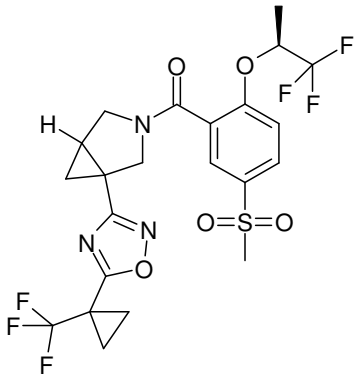
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 73:27; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

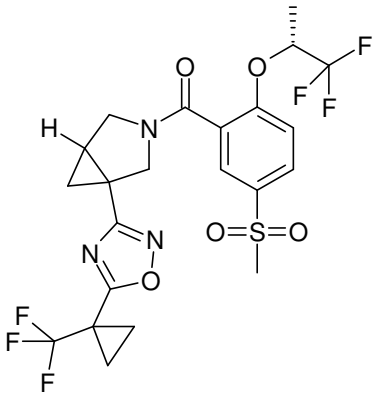
Presentado para separación: 65 mg de Ejemplo 65;

Obtenidos: 21 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 66) y 31 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 67)

Ejemplo 66: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 67: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 66	9,516 (Método 9)	6,82	554
Exp. 67	10,452 (Método 9)	6,81	554

Ejemplo 68 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 12, empleando el ejemplo 9b (173 mg, 93% de contenido, 0,37 mmol) y anhídrido de ácido 1-(Trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (89% de un lote obtenido de 500 mg, 3,24 mmol, de ácido 1-(Trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico) en lugar de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico. Obtenidos: 85 mg (42%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,71 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

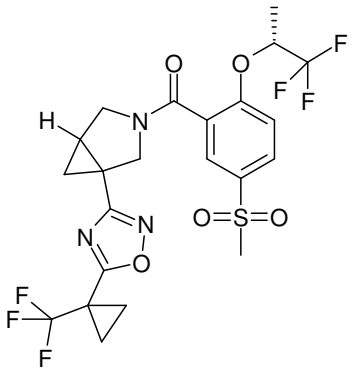
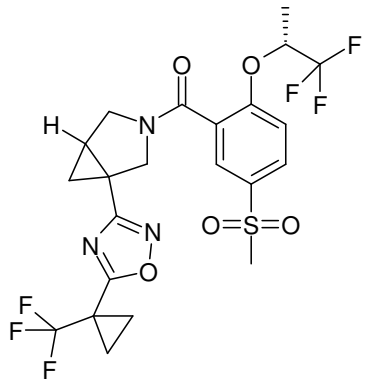
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Presentado para separación: 64 mg de Ejemplo 68;

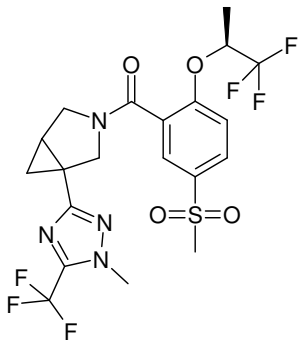
Obtenidos: 27 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 69) y 22 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 70)

Ejemplo 69: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 70: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

1.

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 69	9,785 (Método 9)	6,73	554
Exp. 70	11,430 (Método 9)	2. 6,71	3. 554

Ejemplo 71 (mezcla diastereomérica)

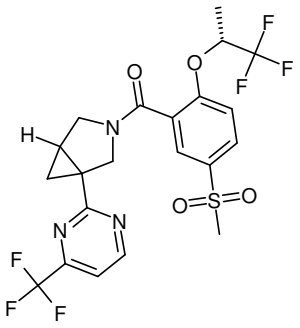


El Ejemplo 46a (110 mg, 85% de contenido, 0,21 mmol) se disuelve en ACN (2 mL) en un recipiente de microondas y anhídrido trifluoroacético (59 µl, 0,42 mmol) y TEA seca (87 µl, 0,62 mmol) se añaden. La mezcla se calienta bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. Los solventes se evaporan y el crudo se purifica por cromatografía flash (eluyente 60-90% de EtOAc/Ciclohexano), luego por HPLC preparativa (fase estacionaria: Xbridge C18 5 µm 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol) para obtener el compuesto del título (11 mg, 10%).

HPLC-MS (Método 5): R_t = 9,72 min

MS (APCI): m/z = 514 $(M+H)^+$

Ejemplo 72 (mezcla diastereomérica)

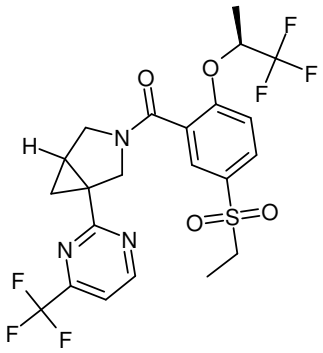


Ejemplo 10b (95 mg, 0,23 mmol) en 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (6,0 mL) se calienta bajo irradiación de microondas a 120 ºC durante 60 min. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash (eluyente 50-80% de ciclohexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (70 mg, 59%)

HPLC-MS (Método 6): R_t = 11,56 min

MS (ESI pos): m/z = 524 $(M+H)^+$

Ejemplo 73 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 15, empleando el ejemplo 45a (240 mg, 0,55 mmol) en lugar del ejemplo 10a. Obtenidos: 160 mg (54%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,79 min

MS (APCI pos): m/z = 538 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

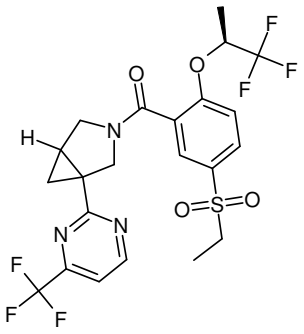
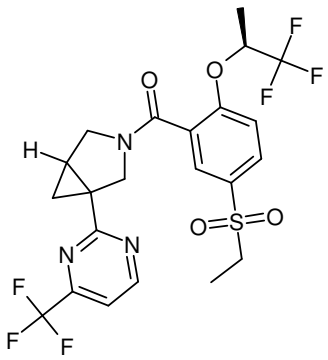
Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0

µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

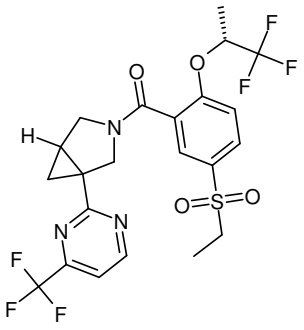
Presentado para separación: 137 mg de Ejemplo 73;

Obtenidos: 53 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 74) y 59 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 75)

Ejemplo 74: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 75: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESIpos): m/z
Exp. 74	9,737 (Método 9)	7,62	538
Exp. 75	12,472 (Método 9)	7,58	538

Ejemplo 76 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 15,

empleando el ejemplo 45b (125 mg, 76% de contenido, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 10a. Obtenidos: 53 mg (45%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,79 min

MS (APCI pos): m/z = 538 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

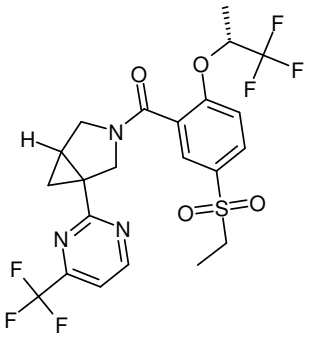
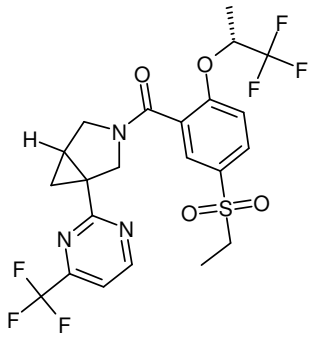
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

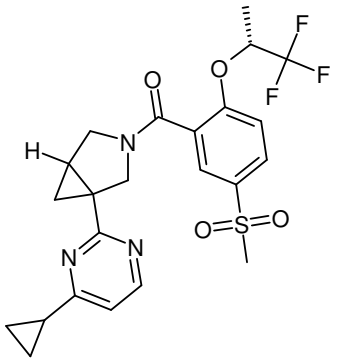
Presentado para separación: 45 mg de Ejemplo 76;

Obtenidos: 21 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 77) y 20 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 78)

Ejemplo 77: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 78: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 77	9,835 (Método 18)	7,59	538
Exp. 78	14,885 (Método 18)	7,60	538

Ejemplo 79 (mezcla diastereomérica)

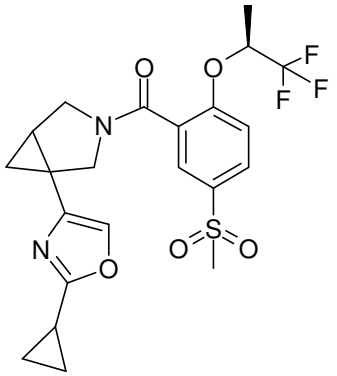


Ejemplo 10b (450 mg, 93% de contenido, 1,00 mmol) y 3-ciclopropil-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (700 mg, 5,22 mmol) en EtOH (9,0 mL) se calienta bajo irradiación de microondas a 120 ºC durante 2 h. Las sustancias volátiles se evaporan a presión reducida y el residuo resultante se divide entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera se seca y se evapora a presión reducida para obtener un residuo que se purifica por HPLC preparativa (fase estacionaria: Xbridge C18 5 µm 19 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinan y se liofilizan para obtener un residuo que luego se purifica por cromatografía flash (eluyente 70% de ciclohexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (22 mg, 4%)

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,54 min

MS (APCI pos): m/z = 496 $(M+H)^+$

Ejemplo 80 (mezcla diastereomérica)

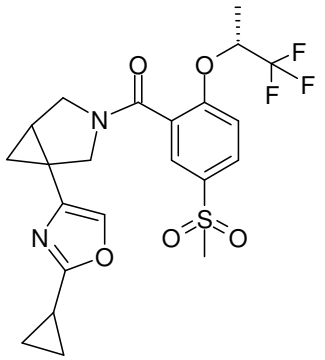


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25r (30 mg, 0,13 mmol). Obtenidos: 45 mg (71 %).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 6,50 min

MS (ESI pos): m/z = 485 $(M+H)^+$

Ejemplo 81 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25r (42 mg, 0,18 mmol) y ejemplo 4b (64 mg, 90% de contenido, 0,18 mmol). Obtenidos: 53 mg (59 %).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,23 min

MS (APCI): m/z = 485 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

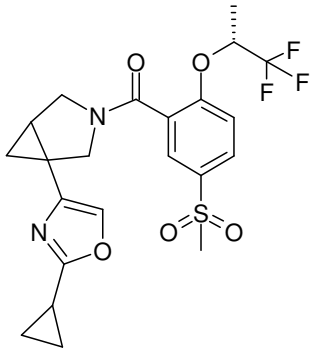
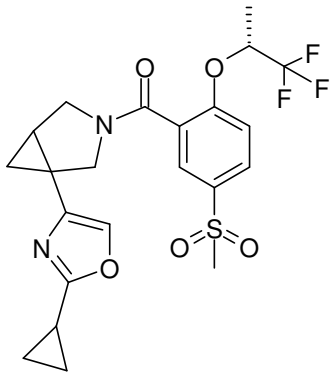
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AS-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 90:10; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Presentado para separación: 51 mg de Ejemplo 81;

Obtenidos: 9 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 82) y 11 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 83)

Ejemplo 82: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 83: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCIpos): m/z
Exp. 82	24,984 (Método 19)	6,06	485
Exp. 83	28,913 (Método 19)	6,10	485

Ejemplo 84 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y Ejemplo 85 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

Los diastereoisómeros del ejemplo 36 se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

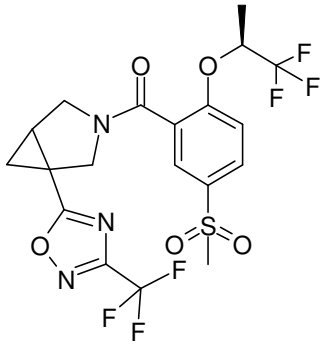
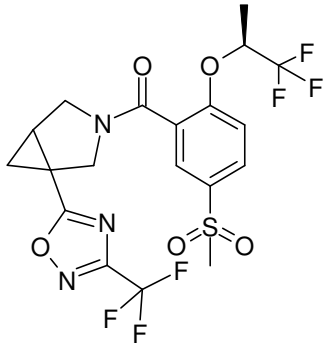
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Presentado para separación: 68 mg de Ejemplo 36;

Obtenidos: 24 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 84) y 29 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 85)

Ejemplo 84: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 85: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 84	6,669 (Método 9)	7,27	514
Exp. 85	8,505 (Método 9)	7,27	514

Ejemplo 86 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y Ejemplo 87 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

Los diastereoisómeros del ejemplo 37 se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

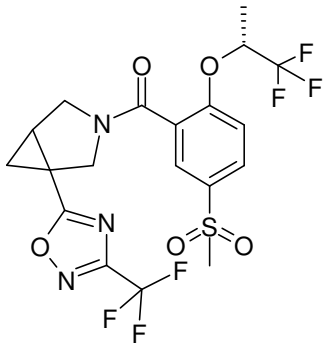
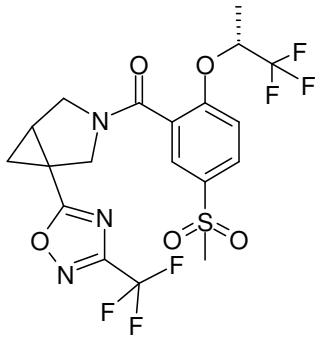
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

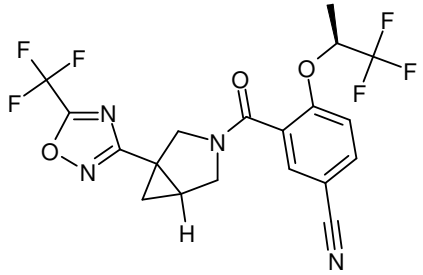
Presentado para separación: 84 mg de Ejemplo 37;

Obtenidos: 36 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 86) y 31 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 87)

Ejemplo 86: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 87: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 86	7,362 (Método 9)	7,27	514
Exp. 87	9,002 (Método 9)	7,27	514

Ejemplo 88 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y empleando el ejemplo 4j, 97 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 4a, DIPEA (429 µl, 2,50 mmol) como base y TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenidos: 32 mg (22%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 12,11 min

MS (ESI pos): m/z = 461 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

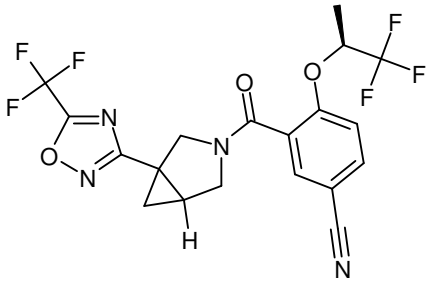
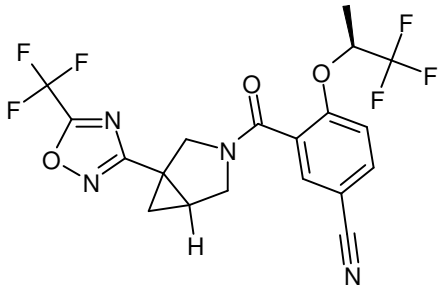
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

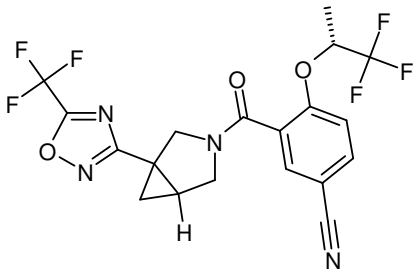
Presentado para separación: 160 mg de Ejemplo 88;

Obtenidos: 55 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 89) y 62 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 90)

Ejemplo 89: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 90: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 89	7,300 (Método 20)	8,17	461
Exp. 90	8,356 (Método 20)	8,18	461

Ejemplo 91 (mezcla diastereomérica)



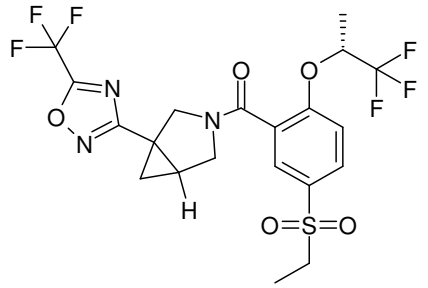
El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y empleando el ejemplo 4k (97 mg, 0,38 mmol) en

lugar del ejemplo 4a, DIPEA (429 µl, 2,50 mmol) como base y TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenidos: 56 mg (39%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 12,12 min

MS (ESI pos): m/z = 461 $(M+H)^+$

Ejemplo 92 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (90 mg, 0,35 mmol) y empleando el ejemplo 4l (138 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a, DIPEA (482 µl, 2,82 mmol) como base y TBTU (170 mg, 0,53 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenidos: 59 mg (32%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 11,81 min

MS (ESI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

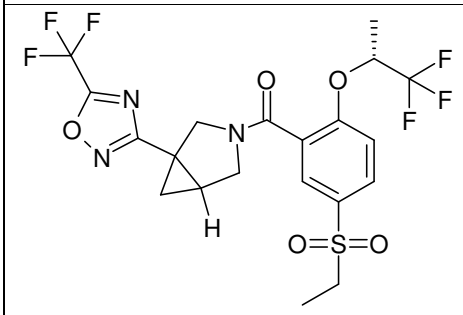
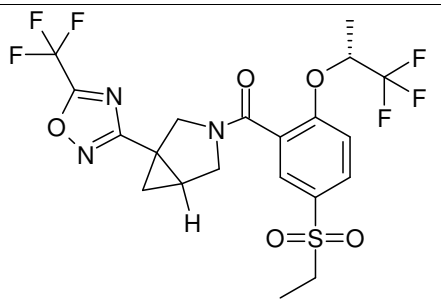
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

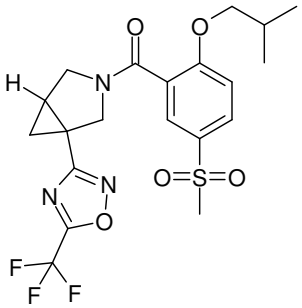
Presentado para separación: 54 mg de Ejemplo 92;

Obtenidos: 25 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 93) y 35 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 94)

Ejemplo 93: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 94: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 93	7,024 (Método 9)	7,75	528
Exp. 94	8,841 (Método 9)	7,75	528

Ejemplo 95 (mezcla racémica)

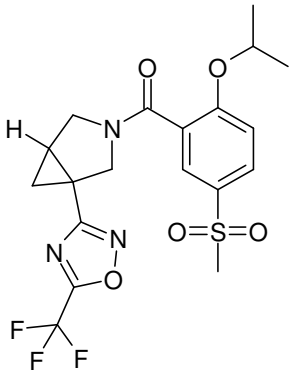


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (70 mg, 0,27 mmol) y empleando el ejemplo 4h (75 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenidos: 110 mg (85%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,54 min

MS (ESI pos): m/z = 474 $(M+H)^+$

Ejemplo 96 (mezcla racémica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (100 mg, 0,39 mmol) y empleando el ejemplo 4f (126 mg, 80% de contenido, 0,39 mmol) en lugar del ejemplo 4a y DIPEA (204 µl, 1,17 mmol) como base. Obtenidos: 116 mg (65%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 6,85 min

MS (ESI pos): m/z = 460 $(M+H)^+$

Los enantiómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

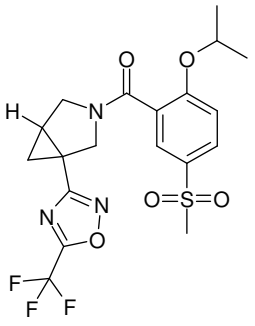
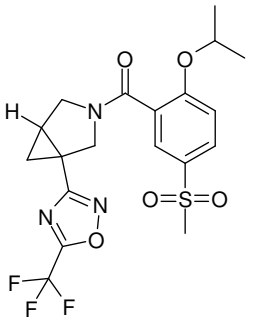
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

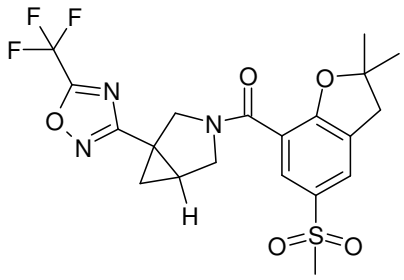
Presentado para separación: 116 mg de Ejemplo 96;

Obtenidos: 46 mg de enantiómero 1 (Exp. 97) y 44 mg de enantiómero 2 (Exp. 98)

Ejemplo 97: Enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 98: Enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 97	6,850 (Método 9)	7,02	460
Exp. 98	9,112 (Método 9)	7,03	460

Ejemplo 99 (mezcla racémica)

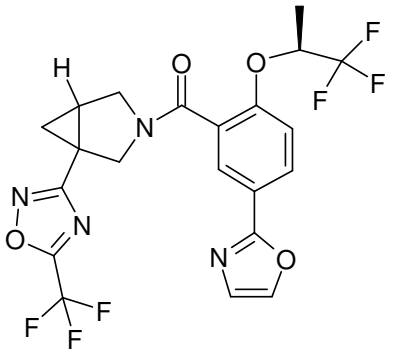


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (80 mg, 0,31 mmol) y empleando el ejemplo 4n (97 mg, 0,38 mmol) en lugar del ejemplo 4a, DIPEA (429 µl, 2,50 mmol) como base y TBTU (151 mg, 0,47 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenidos: 23 mg (16%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 11,27 min

MS (ESI pos): m/z = 472 $(M+H)^+$

Ejemplo 100 (mezcla diastereomérica)

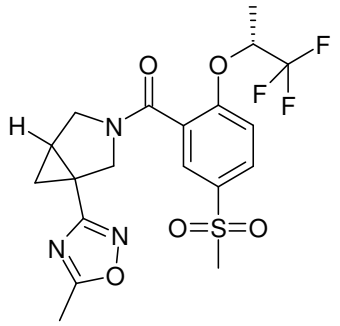


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25k (18 mg, 0,07 mmol) y empleando el ejemplo 4g (20 mg, 0,07 mmol) en lugar del ejemplo 4a, DIPEA (73 mg, 0,56 mmol) como base y TBTU (29 mg, 0,09 mmol) como agente de acoplamiento. Obtenidos: 12 mg (34%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 8,21 min

MS (ESI pos): m/z = 503 $(M+H)^+$

Ejemplo 101 (mezcla diastereomérica)

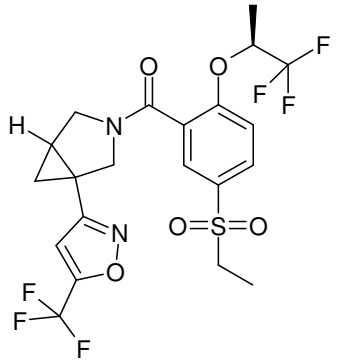


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25m (100 mg, 0,50 mmol) y empleando el ejemplo 4b (207 mg, 75% de contenido, 0,50 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenidos: 145 mg (64%).

HPLC-MS (Método 5): R_t = 7,60 min

MS (APCI): m/z = 460 $(M+H)^+$

Ejemplo 102 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25p (16 mg, 0,46 mmol) y empleando el ejemplo 4e (149 mg, 0,46 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenidos: 208 mg (87%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,79 min

MS (ESI pos): m/z = 527 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

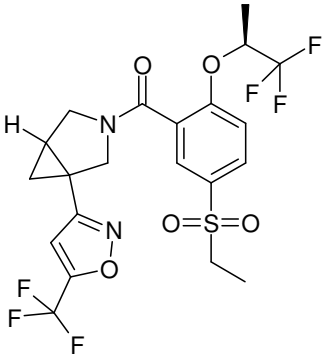
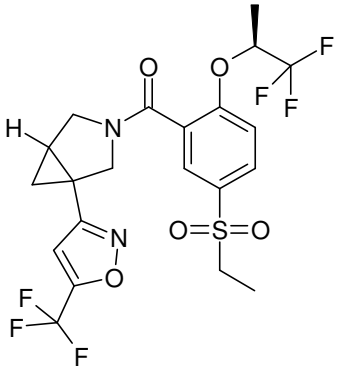
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

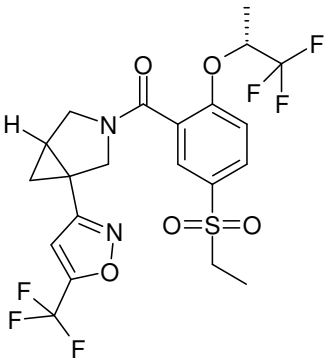
Presentado para separación: 62 mg de Ejemplo 102;

Obtenidos: 20 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 103) y 30 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 104)

Ejemplo 103: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 104: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI pos): m/z
Exp. 103	6,574 (Método 9)	6,86	527
Exp. 104	9,550 (Método 9)	6,86	527

Ejemplo 105 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25p (70 mg, 0,27 mmol) y empleando el ejemplo 4l (87 mg, 0,27 mmol) en lugar del ejemplo 4a. Obtenidos: 71 mg (49%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,82 min

MS (ESI pos): m/z = 527 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando

una fase estacionaria quiral.

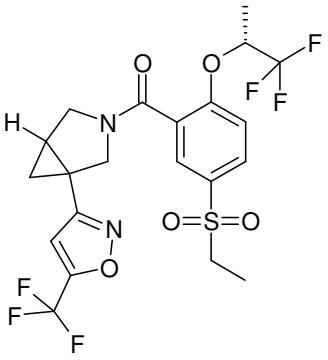
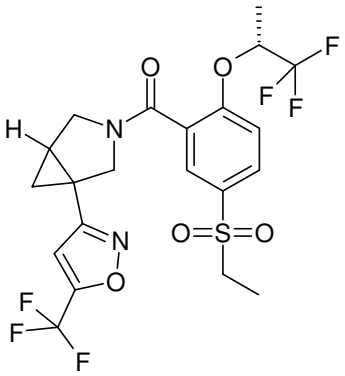
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100; columna: Daicel chiralpack OJ-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 80:20; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

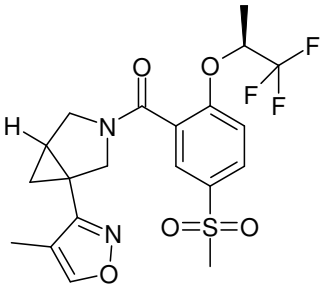
Presentado para separación: 60 mg de Ejemplo 105;

Obtenidos: 24 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 106) y 27 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 107)

Ejemplo 106: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 107: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 106	15,151 (Método 21)	7,78	527
Exp. 107	18,365 (Método 21)	7,77	527

Ejemplo 108 (mezcla diastereomérica)

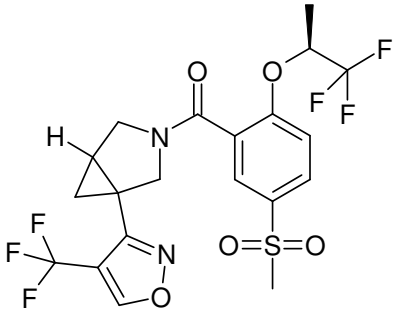


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25u (50 mg, 0,25 mmol) y empleando el ejemplo 4a (78 mg, 0,25 mmol). Obtenidos: 6 mg (5%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 5,86 min

MS (ESI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Ejemplo 109 (mezcla diastereomérica)

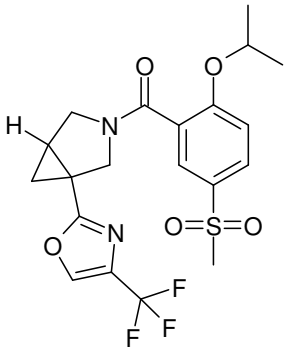


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20, a partir del ejemplo 25v (30 mg, 0,12 mmol) y empleando el ejemplo 4a (37 mg, 0,12 mmol). Obtenidos: 57 mg (94%).

HPLC-MS (Método 7): R_t = 6,86 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Ejemplo 110 (mezcla racémica)



TEA (70 µL, 0,53 mmol) se añade a una suspensión del ejemplo 25w (90 mg, 0,35 mmol) en DCM anhidra (4ml); después de 30 minutos de agitación, ejemplo 4f (100 mg, 0,39 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (74,5 mg, 0,39 mmol) y 1-Hidroxibenzotriazol (4,78 mg, 0,04 mmol) se añaden y la mezcla se agita durante la noche. Se añade agua, las fases se separan, luego la capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso al 10%, se seca sobre un cartucho separador de fases y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC preparativa (fase estacionaria: Xterra C18 5 µm 30 x 100 mm. Fase móvil: ACN/H_2O + NH_4COOH 5 mmol) para obtener 71 mg (43%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,42 min

MS (APCI pos): m/z = 459 $(M+H)^+$

Los enantiómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

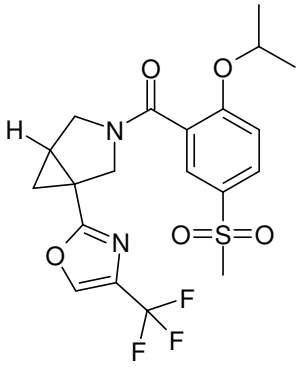
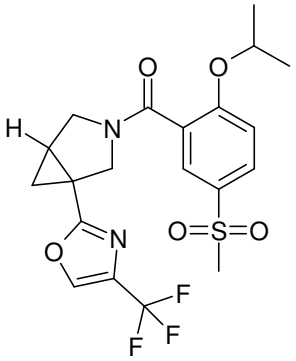
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

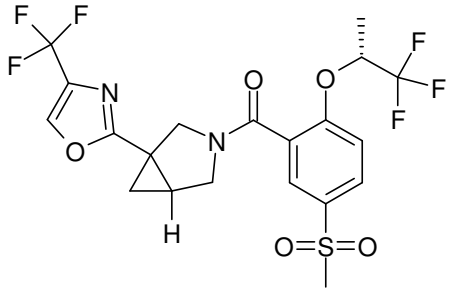
Presentado para separación: 56 mg de Ejemplo 110 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 25 mg de enantiómero 1 (Exp. 111) y 24 mg de enantiómero 2 (Exp. 112)

Ejemplo 111: Enantiómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 112: Enantiómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7b): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 111	10,07 (Método 23)	2,74	459
Exp. 112	15,26 (Método 23)	2,76	459

Ejemplo 113 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 110, a partir del ejemplo 4b (81 mg, 0,26 mmol) en lugar del ejemplo 4f para obtener el compuesto del título (59 mg, 48%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,63 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

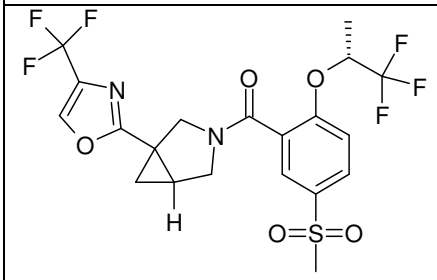
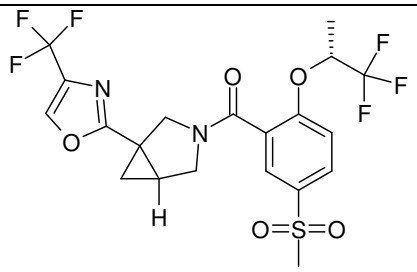
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

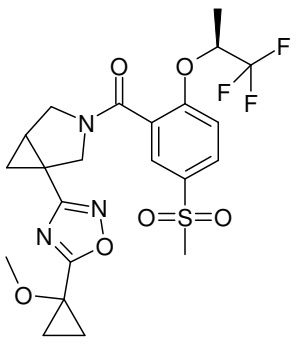
Presentado para separación: 40 mg de Ejemplo 113 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 17 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 114) y 19 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 115)

Ejemplo 114: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 115: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7b): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 114	17,00 (Método 24)	6,68	513
Exp. 115	21,92 (Método 24)	6,66	513

Ejemplo 116 (mezcla diasteromérica)



Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (110 mg, 0,57 mmol) se añade a la mezcla agitada del ejemplo 55a (110 mg, 0,50 mmol), ejemplo 4a (159 mg, 0,51 mmol) y 1-Hidroxibenzotriazol (10 mg, 0,07 mmol) en mezcla de THF/DMF. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente EtOAc/n-Hexano/MeOH 80:20:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 78%).

HPLC-MS (Método 6): R_t = 11,00 min

MS (ESI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

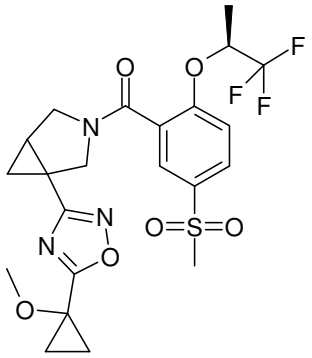
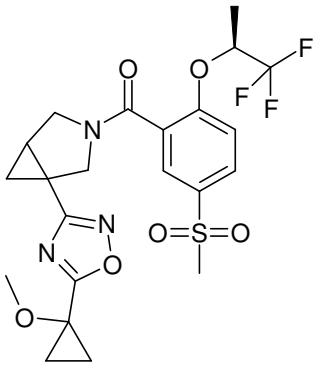
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

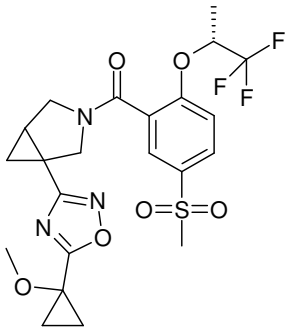
Presentado para separación: 120 mg de Ejemplo 116 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 50 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 117) y 54 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 118)

Ejemplo 117: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 118: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 117	16,56 (Método 22)	6,08	516
Exp. 118	29,55 (Método 22)	6,08	516

Ejemplo 119 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 116 a partir del ejemplo 4b (158,7 mg, 0,51 mmol) en lugar del ejemplo 4a para obtener 180 mg (70%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,23 min

MS (APCI pos): m/z = 516 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

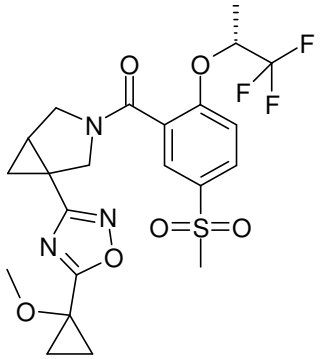
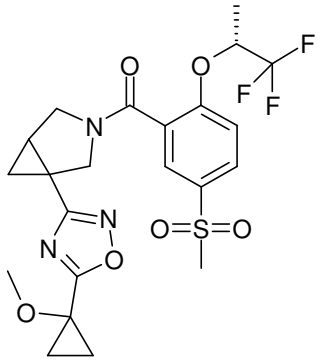
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

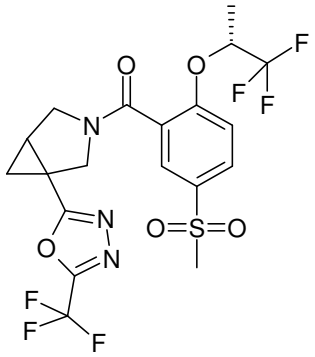
Presentado para separación: 70 mg de Ejemplo 119 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 31 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 120) y 29 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 121)

Ejemplo 120: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 121: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 120	16,51 (Método 22)	6,08	516
Exp. 121	23,06 (Método 22)	6,08	516

Ejemplo 122 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 116 a partir del ejemplo 55d (90 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 55a y ejemplo 4b (131 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a y EtOAc/n-Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente para la cromatografía flash de Si para obtener 150 mg (71%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,20 min

MS (APCI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una

fase estacionaria quiral.

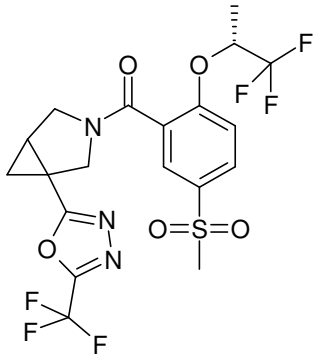
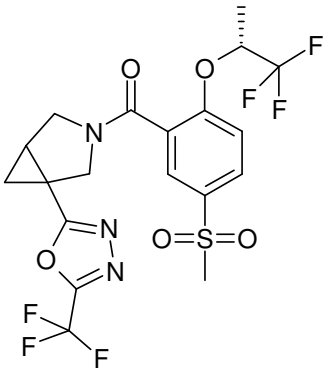
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

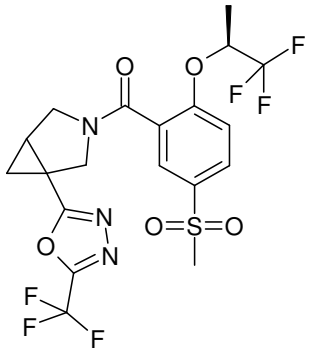
Presentado para separación: 110 mg de Ejemplo 122 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 49 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 123) y 50 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 124)

Ejemplo 123: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 124: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 123	8,21 (Método 23)	6,35	514
Exp. 124	11,49 (Método 23)	6,33	514

<u>Ejemplo 125 (mezcla diasteromérica)</u>



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 116 a partir del ejemplo 55d (90 mg, 0,41 mmol) en lugar del ejemplo 55a y EtOAc/n-Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente para la cromatografía flash de Si para obtener 140 mg (66%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,22 min

MS (APCI pos): m/z = 514 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una

fase estacionaria quiral.

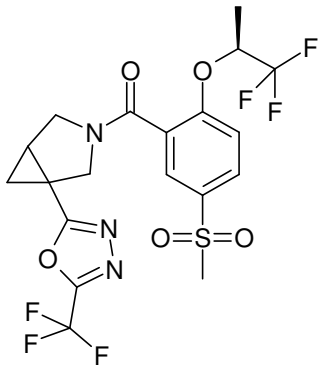
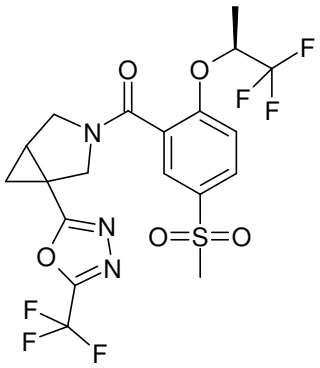
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

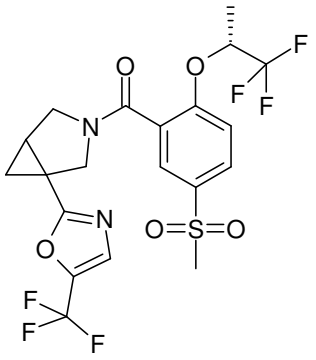
Presentado para separación: 100 mg de Ejemplo 125 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 39 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 126) y 45 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 127)

Ejemplo 126: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 127: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 126	8,23 (Método 23)	6,43	514
Exp. 127	13,65 (Método 23)	6,40	514

Ejemplo 128 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 116 a partir del ejemplo 55b (50 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 55a, ejemplo 4b (73,2 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 4a y EtOAc/n-Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente para la cromatografía flash de Si para obtener 90 mg (77%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,68 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

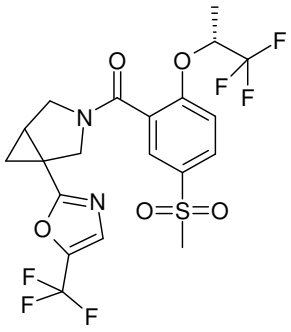
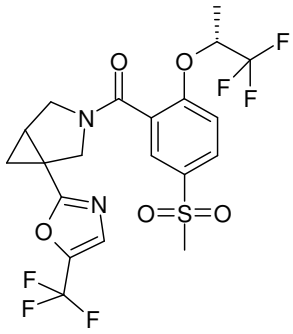
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

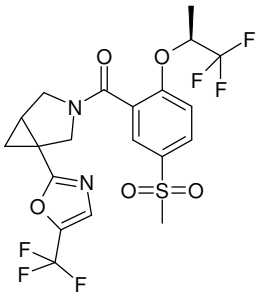
Presentado para separación: 70 mg de Ejemplo 128 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 28 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 129) y 24 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 130)

Ejemplo 129: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 130: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 129	8,20 (Método 12)	6,69	513
Exp. 130	10,65 (Método 12)	6,69	513

Ejemplo 131 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 116 a partir del ejemplo 55b (50 mg, 0,23 mmol) en lugar del ejemplo 55a y EtOAc/n-Hexano/MeOH 70:30:1 como eluyente para la cromatografía flash de Si para obtener 75 mg (64%) de producto.

HPLC-MS (Método 2): R_t = 1,14 min

MS (ESI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

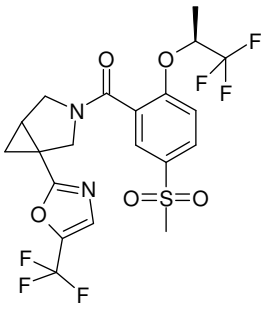
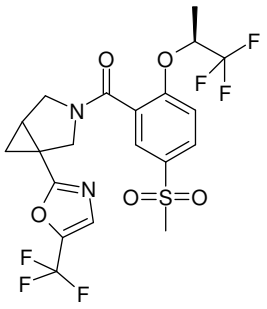
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 80:20; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

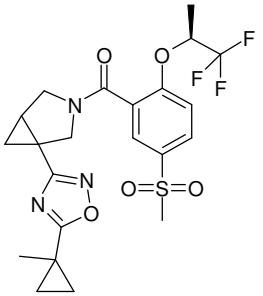
Presentado para separación: 75 mg de Ejemplo 131 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 32 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 132) y 30 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 133)

Ejemplo 132: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 133: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 132	15,50 (Método 22)	6,69	513
Exp. 133	22,28 (Método 22)	6,69	513

Ejemplo 134 (mezcla diasteromérica)

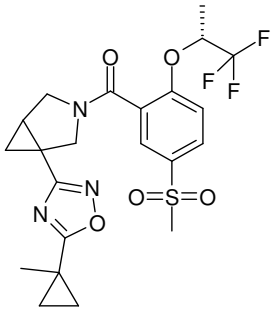


DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se añade a la solución agitada del ejemplo 55c (90 mg, 0,37 mmol) y ejemplo 4a (140 mg, 0,45 mmol) en DMF; después de 10 minutos, se añade HATU (190 mg, 0,50 mmol) y la reacción se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc, la capa orgánica se separa, se lava con solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía flash usando EtOAc/n-Hexano/MeOH 60:40:1 como eluyente para obtener el compuesto del título (130 mg, 70%)

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,19 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Ejemplo 135 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 134 a partir del ejemplo 4b (140 mg, 0,45 mmol) en lugar del ejemplo 4a para obtener 140 mg (76%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,17 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Ejemplo 136 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y Ejemplo 137 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara análogamente al ejemplo 110, a partir del ejemplo 4a (81 mg, 0,26 mmol) en lugar del ejemplo 4f y ejemplo 25w (60 mg, 0,24 mmol) para obtener el compuesto del título (45 mg, 37%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,63 min

MS (APCI pos): m/z = 513 $(M+H)^+$

Los diastereómeros se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

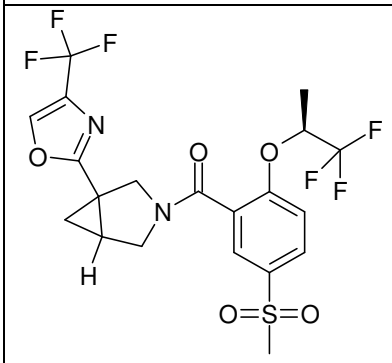
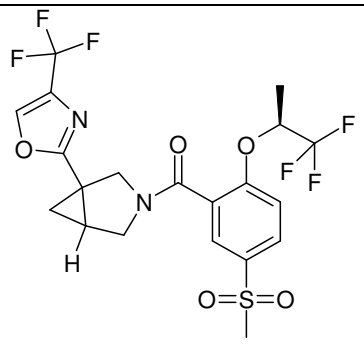
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

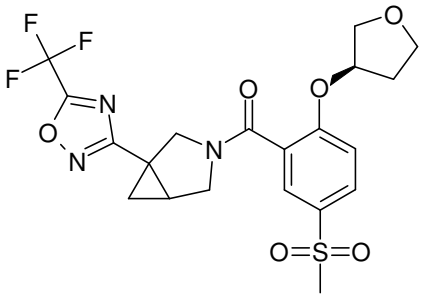
Presentado para separación: 38 mg de mezcla diastereomérica preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 17 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 136) y 18 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 137)

Ejemplo 136: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 137: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 136	10,94 (Método 24)	6,64	513
Exp. 137	19,70 (Método 24)	6,64	513

Ejemplo 138 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4m (121,0 mg, 0,42 mmol) en lugar del ejemplo 4a, ejemplo 25k (80,0 mg, 0,31 mmol) en lugar del ejemplo 25a y DIPEA (0,18 ml, 1,06 mmol) en lugar de TEA para obtener 118 mg (77%) de producto.

HPLC-MS (Método 6): R_t = 10,15 min

MS (ESI pos): m/z = 488 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

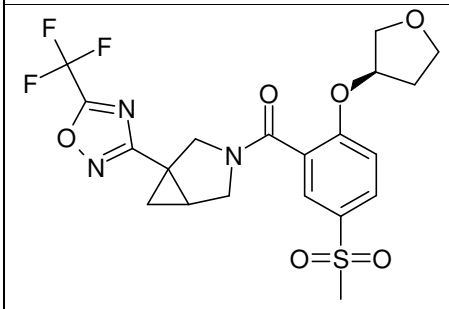
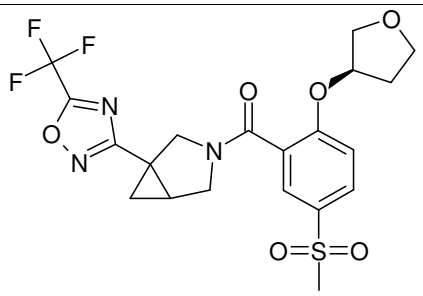
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

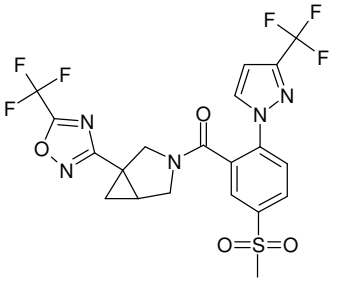
Presentado para separación: 110 mg de Ejemplo 138 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 53 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 139) y 54 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 140)

Ejemplo 139: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 140: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 139	10,38 (Método 12)	5,97	488
Exp. 140	13,32 (Método 12)	5,97	488

Ejemplo 141 (mezcla racémica)

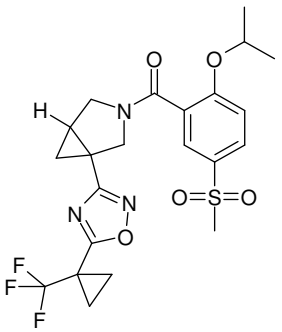


Ter-butóxido de potasio (44,2 mg, 0,39 mmol) se añade, bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del ejemplo 56a (150 mg, 0,36 mmol) y 1-(3-trifluorometil)pirazol (58,4 mg, 0,43 mmol) en THF anhidro (2 ml), luego la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se concentra a presión reducida, luego el residuo se divide entre DCM y solución acuosa al 10% de ácido cítrico, la capa orgánica se separa sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida.

El crudo se purifica por RP-cromatografía flash usando ACN/agua 20-100% como eluyente para obtener el producto del título (87 mg, 45%)

HPLC-MS (Método 7): R_t = 7,88 min
MS (ESI pos): m/z = 536 $(M+H)^+$

Ejemplo 142 (enantiómero individual, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 25x (54 mg, 0,18 mmol) en lugar del ejemplo 25a, ejemplo 4f (65 mg, contenido 80%, 0,20 mmol) en lugar del ejemplo 4a y 10-100% de EtOAc/Ciclohexano como eluyente de purificación para obtener 60 mg (66%) de producto.
HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,21 min
MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

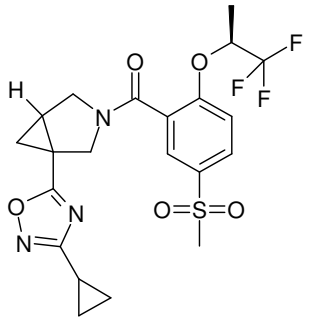
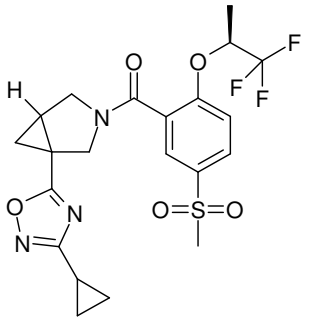
Ejemplo 143 (diastereoisómero 1, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente) y ejemplo 144 (diastereoisómero 2, estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente)

La mezcla de los compuestos del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4a (75,0 mg, 0,24 mmol), ejemplo 25i (55,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 25a y DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) en lugar de TEA para obtener 85 mg (contenido 88%, 64%) de producto.

Los diastereómeros se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.
Método de separación:

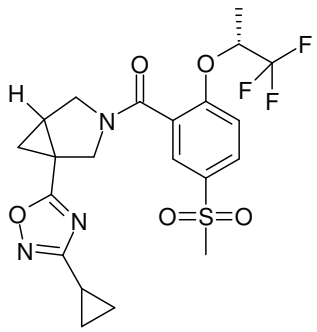
Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 70:30; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm
Ejemplo de separación por HPLC quiral:
Presentado para separación: 85 mg de la mezcla diasteromérica preparado como se describió con anterioridad;
Obtenidos: 28 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 143) y 34 mg de Diastereoisómero 2

(Exp. 144)

Ejemplo 143: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 144: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 143	10,95 (Método 12)	6,52	486
Exp. 144	13,35 (Método 12)	6,52	486

Ejemplo 145 (mezcla diastereomérica)

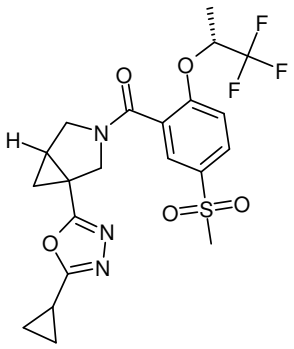


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4b (75,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 4a, ejemplo 25i (55,0 mg, 0,24 mmol) en lugar del ejemplo 25a y DIPEA (0,21 ml, 1,20 mmol) en lugar de TEA para obtener 68 mg (58%) de producto.

HPLC-MS (Método 7): R_t = 6,58 min

MS (ESI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Ejemplo 146 (mezcla diasteromérica)

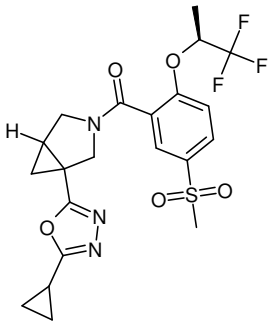


HATU (109 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (49 µl, 0,29 mmol) se añaden a una solución del ejemplo 4b (90 mg, 0,29 mmol) en 3 ml de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos; el ejemplo 55e (50 mg, 0,26 mmol) disuelto en 3 ml de DMF anhidra se añade y la mezcla resultante se agita durante la noche. EtOAc y agua se añaden, las fases se separan ten la capa orgánica se lava con HCl 0,5 M, $NaHCO_3$ acuoso al 10%, salmuera, se seca sobre un cartucho separador de fases y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente 20-100% de EtOAc/ciclohexano) para obtener el compuesto del título (36,5 mg, 29%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 5,28 min

MS (APCI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Ejemplo 147 (mezcla diasteromérica)

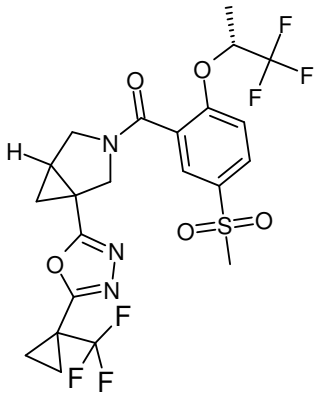


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 146, a partir del ejemplo 4a (90 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 4b para obtener 41 mg de producto (32%)

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 5,28 min

MS (APCI pos): m/z = 486 $(M+H)^+$

Ejemplo 148 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 146, a partir del ejemplo 4b (80 mg, 0,28 mmol), ejemplo 55f (83 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 55e, DIPEA (0,096 ml, 0,56 mmol), HATU (107 mg, 0,28 mmol) para obtener 102 mg de producto (72%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,05 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

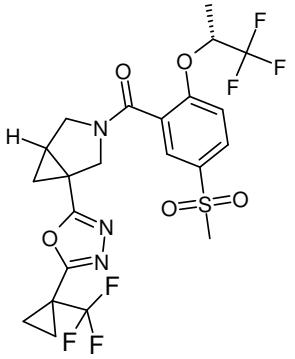
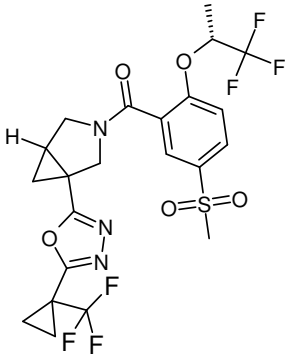
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

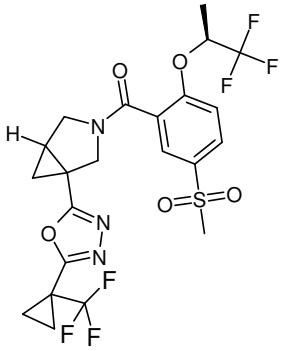
Presentado para separación: 75 mg de Ejemplo 148 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 33 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 149) y 35 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 150)

Ejemplo 149: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 150: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 149	20,50 (Método 22)	6,17	554
Exp. 150	24,51 (Método 22)	6,17	554

Ejemplo 151 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 148, a partir del ejemplo 4a (80 mg, 0,28 mmol) en lugar del ejemplo 4b para obtener 100 mg de producto (71%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,03 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Los diastereoisómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

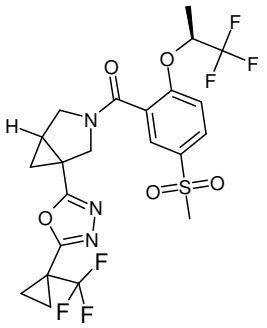
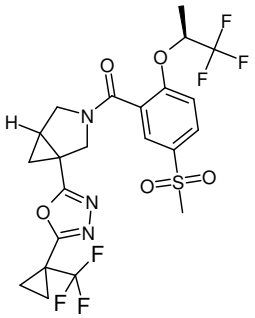
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 75:25; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

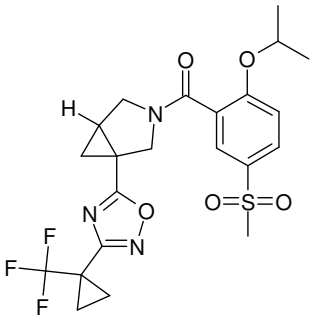
Presentado para separación: 75 mg de Ejemplo 151 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 30 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 152) y 34 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 153)

Ejemplo 152: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 153: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 6): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 152	19,00 (Método 22)	11,03	554
Exp. 153	33,02 (Método 22)	11,03	554

Ejemplo 154 (mezcla racémica)

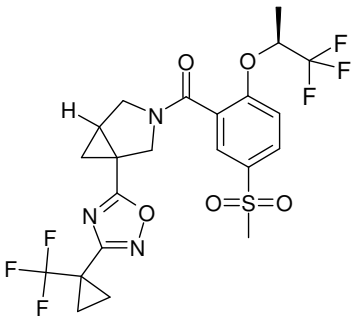


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4f (58 mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 4a, ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a y ACN anhidro (2 ml) en lugar de DMF. El crudo se purifica por RP-cromatografía flash usando 20-100% ACN/agua como eluyente, luego por cromatografía flash de Si usando 20-100% de EtOAc/Ciclohexano como eluyente para obtener 15 mg (14%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,50 min

MS (APCI pos): m/z = 500 $(M+H)^+$

Ejemplo 155 (mezcla diasteromérica)

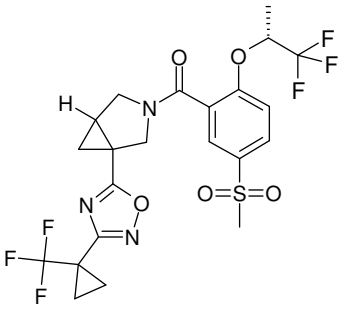


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4a (70 mg, 0,22 mmol), ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a y ACN anhidro (2 ml) en lugar de DMF. El crudo se purifica por RP-cromatografía flash usando 20-100% ACN/agua como eluyente, luego por cromatografía flash de Si usando 20-100% de EtOAc/Ciclohexano como eluyente para obtener 30 mg (25%) de producto.

HPLC-MS (Método 6): R_t = 11,91 min

MS (ESI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Ejemplo 156 (mezcla diasteromérica)

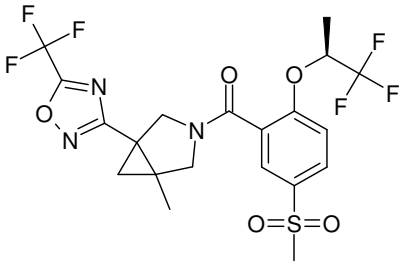


El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4b (70mg, 0,22 mmol) en lugar del ejemplo 4a, ejemplo 25z (63 mg, 0,21 mmol) en lugar del ejemplo 25a y ACN anhidro (2ml) en lugar de DMF. El crudo se purifica por RP-cromatografía flash usando 20-100% ACN/agua como eluyente, luego por cromatografía flash de Si usando 20-100% de EtOAc/Ciclohexano como eluyente para obtener 26 mg (22%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,67 min

MS (APCI pos): m/z = 554 $(M+H)^+$

Ejemplo 157 (mezcla diasteromérica)



El compuesto del título se prepara análogamente al ejemplo 20 a partir del ejemplo 4a (110 mg, 0,35 mmol), ejemplo 55g (79 mg, 0,29 mmol) en lugar del ejemplo 25a, DIPEA (153 µl, 0,88 mmol) en lugar de TEA y purificación por RP-cromatografía flash usando 20-100% ACN/agua como eluyente para obtener 115 mg (74%) de producto.

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 7,07 min

MS (APCI pos): m/z = 528 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

Método de separación:

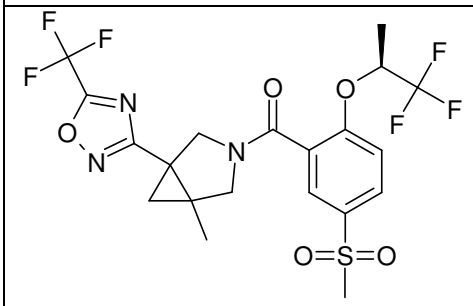
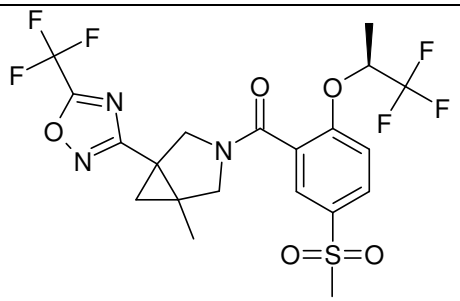
Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/IPA 75:25; tasa de flujo: 15

mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

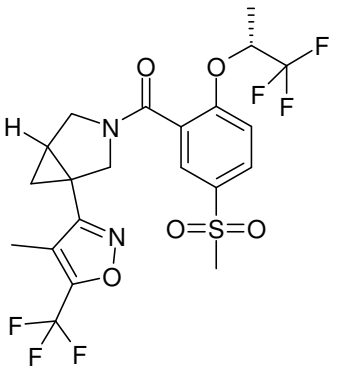
Presentado para separación: 110 mg de Ejemplo 157 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 50 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 158) y 53 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 159)

Ejemplo 158: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 159: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7): R_t [min]	MS (ESI pos): m/z
Exp. 158	7,43 (Método 11)	7,89	528
Exp. 159	7,46 (Método 11)	7,86	528

Ejemplo 160 (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se prepara tal como se describió por ejemplo, 20, a

partir del ejemplo 25za (22 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 25a y ejemplo 4b (25,6 mg, 0,08 mmol) en lugar del ejemplo 4a para obtener 4,5 mg (10 %).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,88 min

MS (APCI): m/z = 527 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

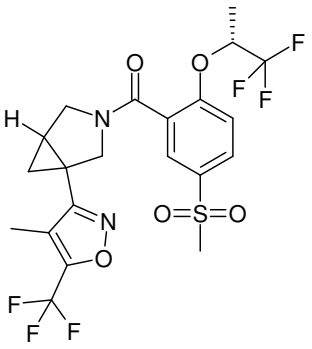
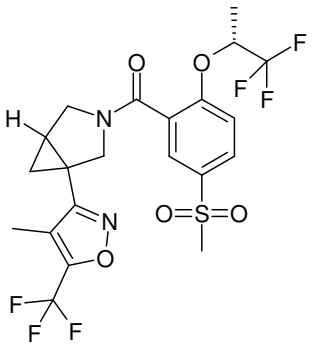
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack AD-H, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 85:15; tasa de flujo: 15 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 210 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

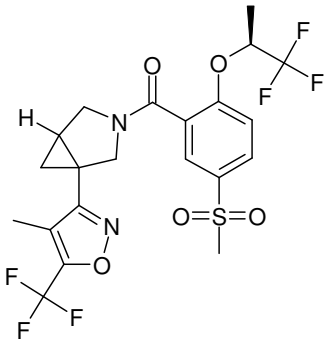
Presentado para separación: 60 mg del ejemplo 160 preparado como se describió con anterioridad;

Obtenidos: 19 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 161) y 17 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 162)

Ejemplo 161: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 162: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 161	19,58 (Método 20)	6,82	527
Exp. 162	24,15 (Método 20)	6,82	527

Ejemplo 163 (mezcla diastereomérica)



HATU (100 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (120 µl, 0,69 mmol) se añaden a una solución del ejemplo 4a (80 mg, 0,26 mmol) en 3 ml de ACN anhidro y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos; ejemplo 25za (62 mg, 0,23 mmol) se añade y la mezcla resultante se agita durante la noche. La mezcla de reacción se filtra sobre alúmina básica pad , se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía flash de Si (eluyente 0-100% de EtOAc/ciclohexano), luego por cromatografía flash RP (eluyente 20-100 ACN/agua) para obtener el compuesto del título (63,8 mg, 53%).

HPLC-MS (Método 7a): R_t = 6,80 min

MS (APCI): m/z = 527 $(M+H)^+$

Los diastereómeros del compuesto del título se separan por HPLC usando una fase estacionaria quiral.

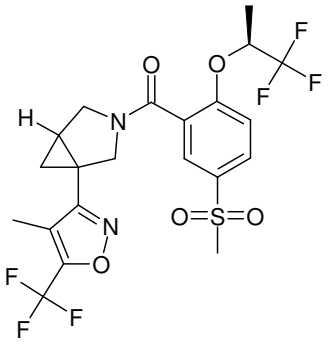
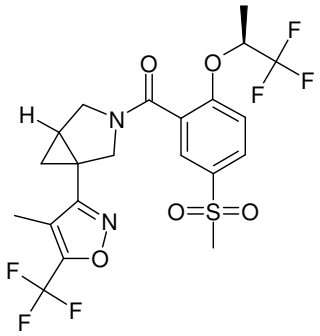
Método de separación:

Tipo de aparato de HPLC: bomba Waters 600; columna: Daicel Chiralpack IA, 5,0 µm, 250 mm x 20 mm; método: eluyente hexano/ IPA 85:15; tasa de flujo: 12 mL/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm

Ejemplo de separación por HPLC quiral:

Presentado para separación: 54 mg de Ejemplo 163 preparado como se describió con anterioridad;

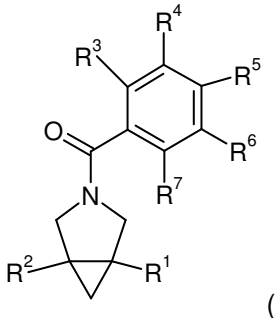
Obtenidos: 24 mg de Diastereoisómero 1 (Exp. 164) y 26 mg de Diastereoisómero 2 (Exp. 165)

Ejemplo 164: Diastereoisómero 1 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente	Ejemplo 165: Diastereoisómero 2 Estereoquímica absoluta desconocida en la cabeza del puente
	

Ejemplo	HPLC quiral R_t [min]	HPLC-MS (Método 7a): R_t [min]	MS (APCI): m/z
Exp. 164	22,45 (Método 25)	6,95	527
Exp. 165	30,04 (Método 25)	6,95	527

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I) o una de sus sales



(I)

en donde

R^1 está seleccionado del grupo de

a) heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$,

b) heterocicloalquilo parcialmente saturado monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$, y

c) heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_r$,

en donde **r** es 0, 1 ó 2;

en donde cada uno de dichos grupos a), b) y c) está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquilo C_{3-6}- y cicloalquil C_{3-6}-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno, dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-CO-, cicloalquilo C_{3-6}- y cicloalquil C_{3-6}-CO-,

y en donde cada uno de dichos sustituyentes de alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, alquil C_{1-4}-CO-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cicloalquil C_{3-6}-, cicloalquil C_{3-6}-CO- o cicloalquil C_{3-6}-O- puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^2 está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O-, -CN y cicloalquil C_{3-6}-,

en donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-4}-O- y cicloalquil C_{3-6}-

puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^3 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-O-, morfolino, pirazolilo y un heterocicloalquil-O- monocíclico de 4 a 7 miembros con 1 átomo de oxígeno como miembro del anillo y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_s$ con **s** = 0,1 ó 2,

en donde dicho alquil C_{1-6}-O- y dicho cicloalquil C_{3-6}-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}-, cicloalquil C_{3-6}-, alquil C_{1-6}-O- y cicloalquil C_{3-6}-O-;

R^4 es hidrógeno;

o **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros o un heteroarilo, cada uno de los cuales tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_s$ con **s =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 átomo del anillo oxígeno que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}-, cicloalquil C_{3-6}-, alquil C_{1-6}-O-, cicloalquil C_{3-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O- y tetrahidropiranil-O-;

R^5 es hidrógeno;

R^6 está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquil C_{1-4}-SO_2-, cicloalquil C_{3-6}-SO_2- y -CN;

R^7 es hidrógeno;

o uno de los pares a) **R^6** y **R^7** º b) **R^6** y **R^5** forman, junto con los átomos del anillo del grupo fenilo a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_u$ con **u =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 miembro de $-SO_2$- que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^6 está unido en la fórmula general (I),

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}-, alquil C_{1-6}-O- y cicloalquil C_{3-6}-O-;

o, uno de los pares a) **R^6** y **R^7 o** b) **R^6** y **R^5** forman junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N y $S(O)_u$ con **u =** 0, 1 ó 2, en donde debe haber 1 miembro $-SO_2-$ que está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^6 está unido en la fórmula general (I),

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y - alquilo C_{1-4}-.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo de O, N o S,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropilo-, ciclobutil-, ciclopropil-O- y ciclobutil-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno, dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos sustituyentes de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ciclopropil- , ciclobutilo, ciclopropil-O- o ciclobutil-O- puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y –CN;

R^2 está seleccionado del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropilo-,

en donde cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

con preferencia, **R^2** es hidrógeno o metilo;

R^3 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en donde dicho alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}- y alquil C_{1-6}-O-;

R^4 es hidrógeno;

o **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden

formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, en donde 1 átomo del anillo de oxígeno está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-3}-, ciclopropilo-, alquil C_{1-3}-O- y ciclopropil-O-;

R^5 es hidrógeno;

R^6 está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquil C_{1-4}-SO_2-, cicloalquil C3-6-SO_2- y -CN;

R^7 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazoilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropil- y ciclopropil-O- y en el caso de que sea un sustituyente de un átomo del anillo nitrógeno, dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- sustituyentes puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^2 está seleccionado del grupo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CN y ciclopropilo-,

en donde cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^3 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- en donde dicho alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}- y alquil C_{1-6}-O-;

R^4 es hidrógeno;

o **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden

formar un grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-, en donde 1 átomo de oxígeno está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-3}-, ciclopropilo-, alquil C_{1-3}-O y ciclopropil-O-;

R^5 es hidrógeno;

R^6 está seleccionado del grupo de hidrógeno, alquil C_{1-4}-SO_2-, cicloalquil C_{3-6}-SO_2- y -CN;

R^7 es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de

alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropilo-, ciclopropil-O- y en el caso de que sea un sustituyente de un átomo del anillo nitrógeno, está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- sustituyentes puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y –CN;

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O-, en donde dicho alquil C_{1-6}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-4}- y alquil C_{1-6}-O-;

R^4 es hidrógeno;

o **R^3** y **R^4** junto con los átomos del anillo del grupo fenilo al que están unidos pueden formar un grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-, en donde 1 átomo de oxígeno está directamente unido al átomo de carbono del anillo de dicho grupo fenilo al que R^3 está unido en la fórmula general (I);

en donde dicho grupo oxetano-, tetrahidrofurano-, tetrahidropirano- o dioxolano-,

puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -CN, alquilo C_{1-3}-, ciclopropilo-, alquil C_{1-3}-O- y ciclopropil-O-;

R^5 es hidrógeno;

R^6 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-4}-SO_2- y -CN;

R^7 es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropilo-, ciclopropil-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- sustituyentes puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-3}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O-, en donde dicho alquil C_{1-3}-O-, oxetanil-O-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O- puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro y $-CF_3$;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-4}-SO_2- y -CN;

R^7 es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo y pirimidinilo,

en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, ciclopropilo-, ciclopropil-O- y en caso de que un sustituyente esté unido a un átomo del anillo nitrógeno dicho sustituyente está seleccionado del grupo de alquilo C_{1-2}- y alquil C_{1-2}-CO-,

y en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-2}-, alquil C_{1-2}-O-, alquil C_{1-2}-CO-, ciclopropil- o ciclopropil-O- sustituyentes puede estar sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo de fluoro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ y -CN;

R^2 es hidrógeno;

R^3 está seleccionado del grupo de R-1,1,1-trifluoro-2-etoxi y S-1,1,1-trifluoro-2-etoxi;

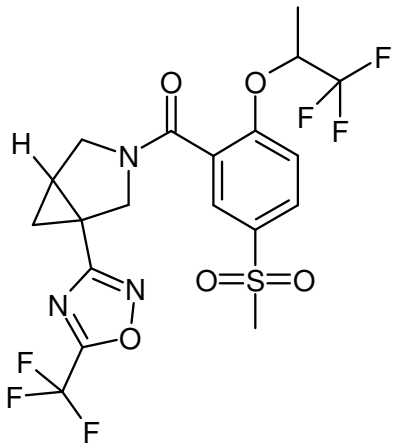
R^4 es hidrógeno;

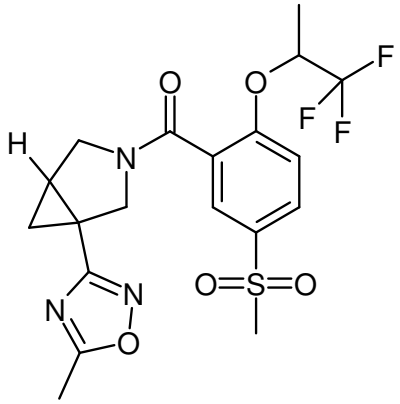
R^5 es hidrógeno;

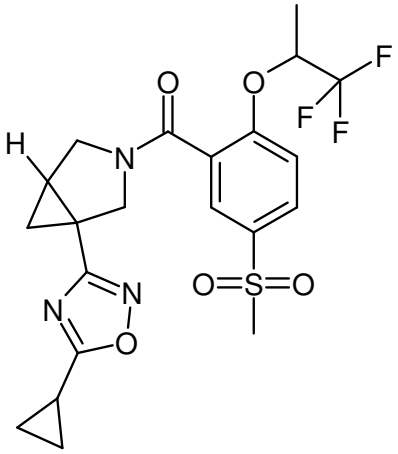
R^6 está seleccionado del grupo de alquil C_{1-4}-SO_2- y -CN;

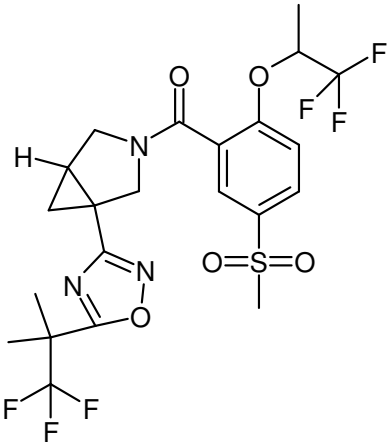
R^7 es hidrógeno.

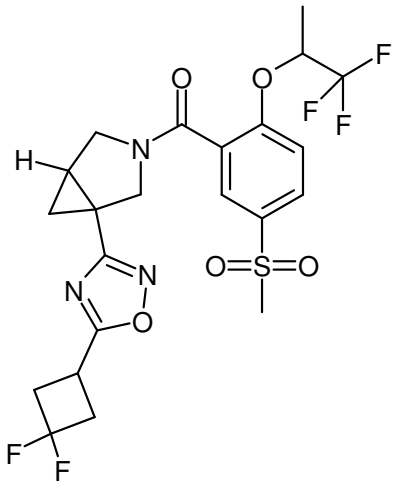
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo de

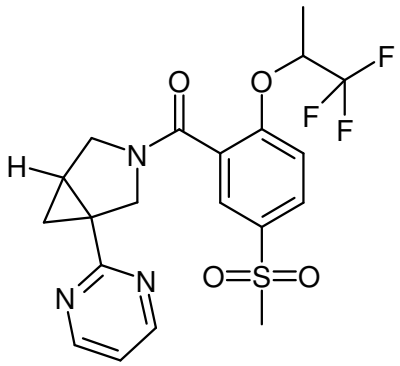


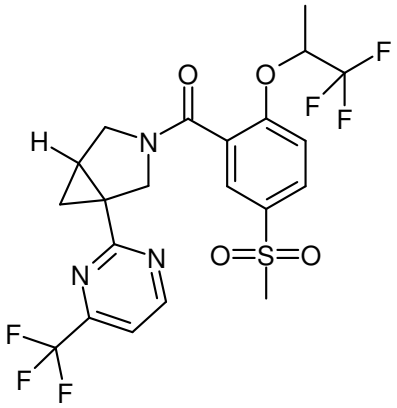


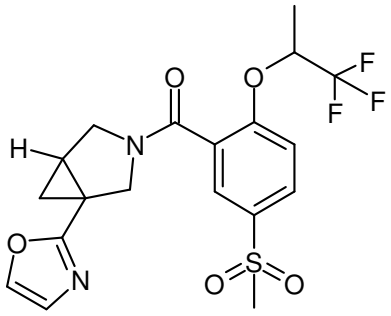


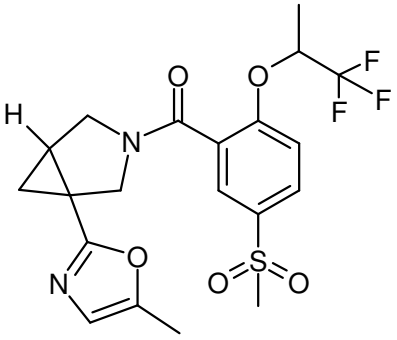


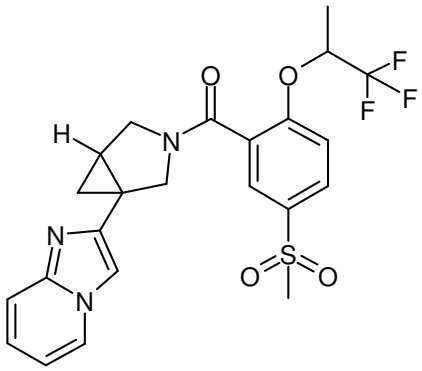


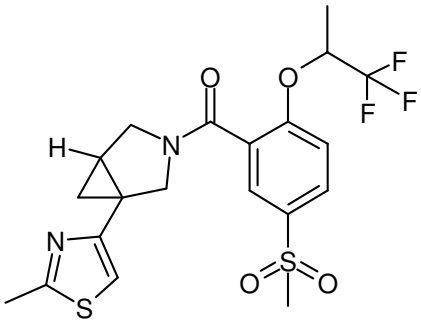


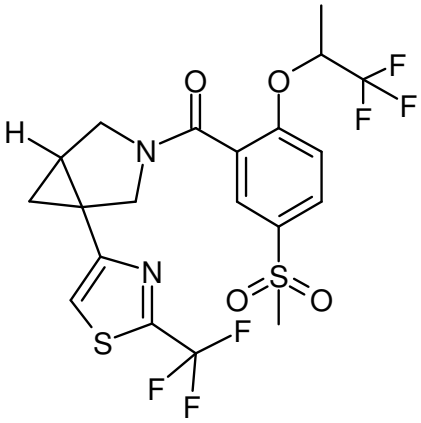


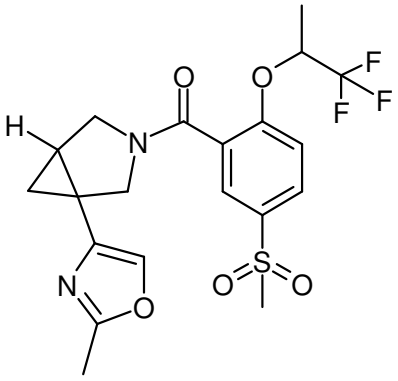


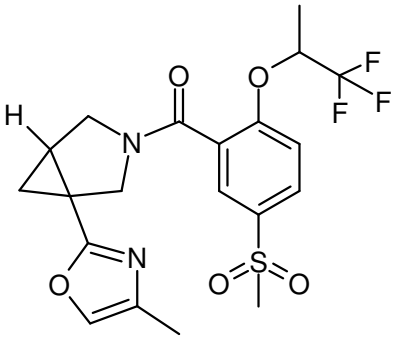


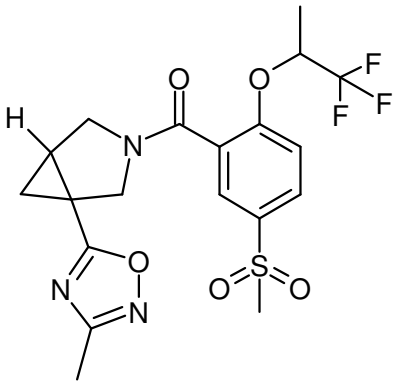


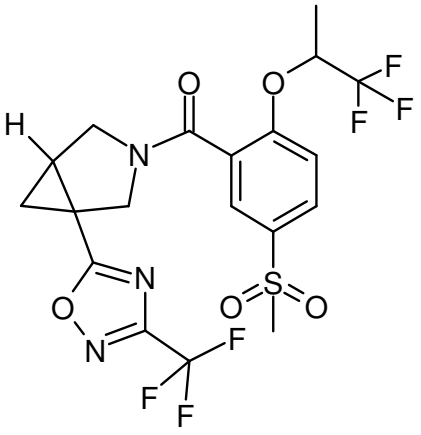


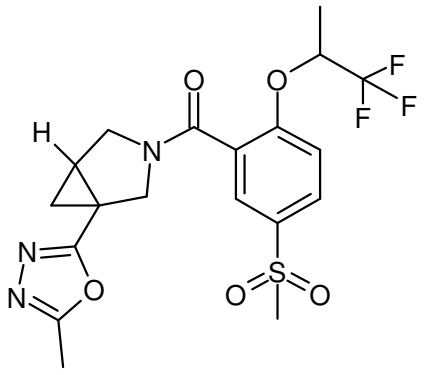


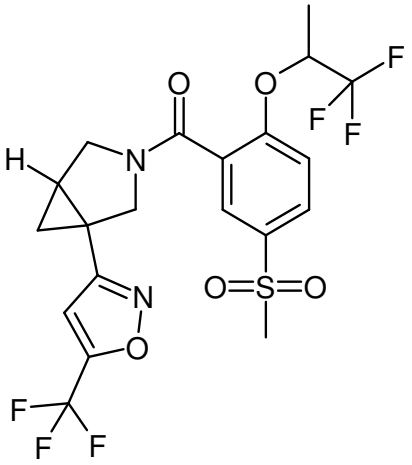


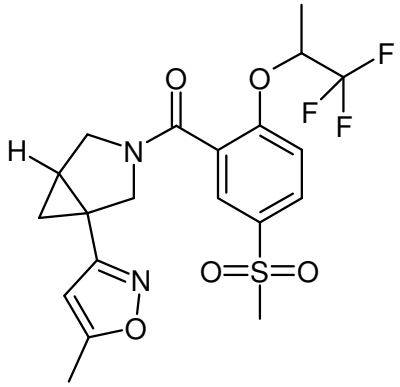


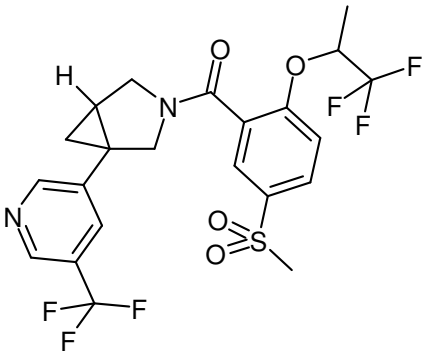


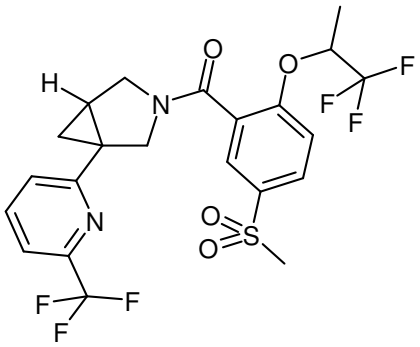


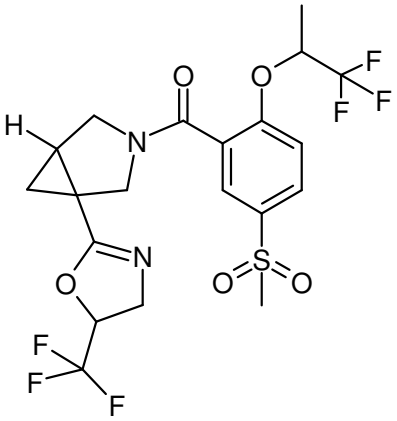


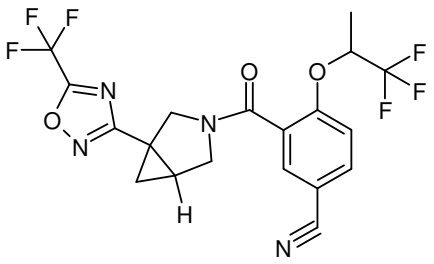


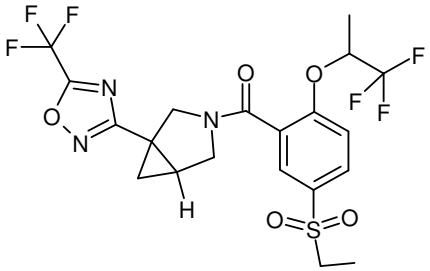


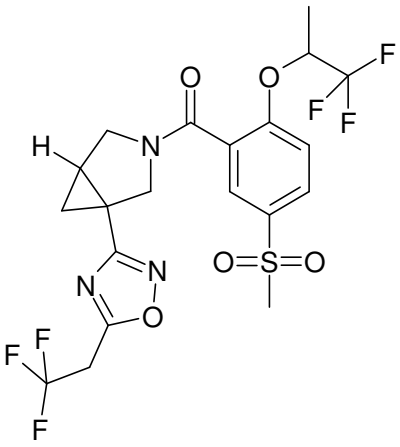


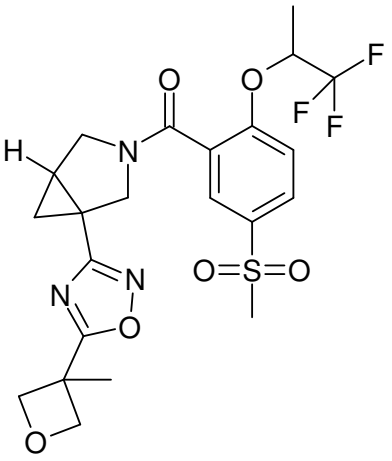


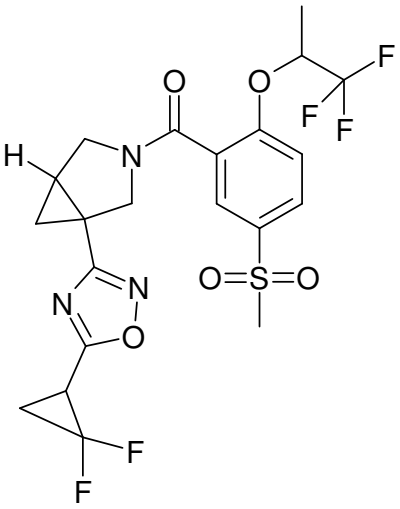


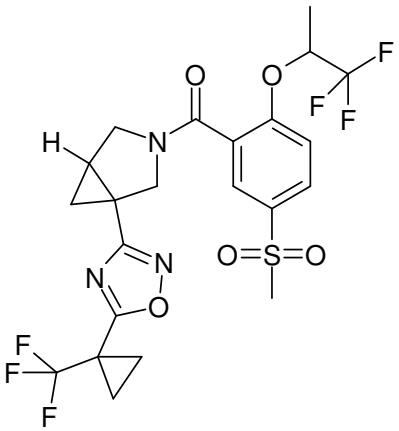


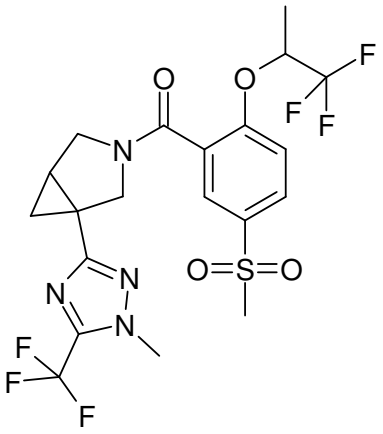


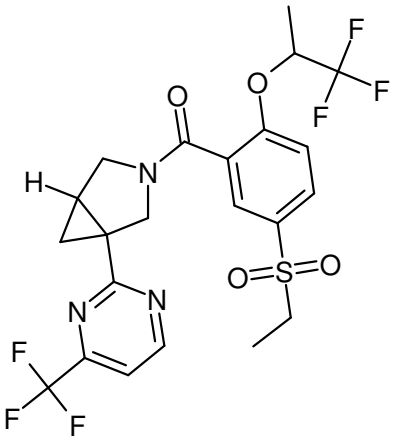


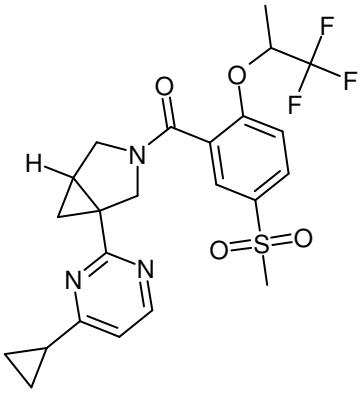


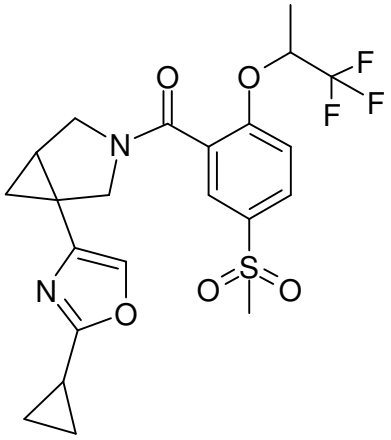


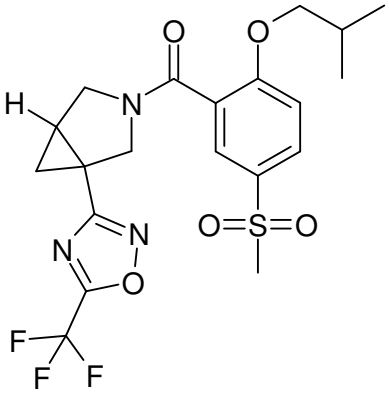


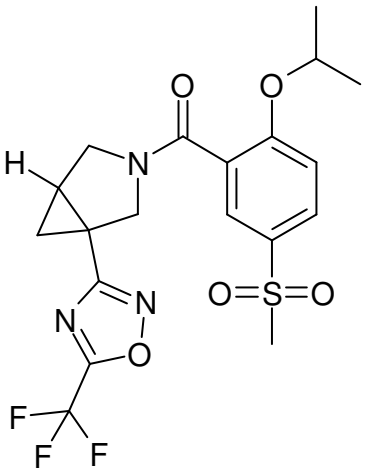


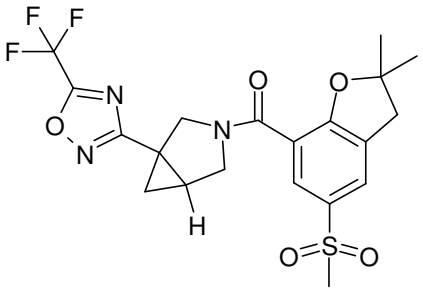


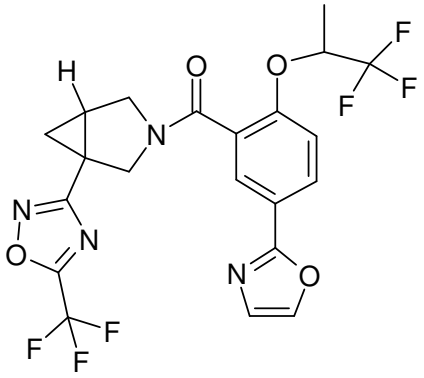


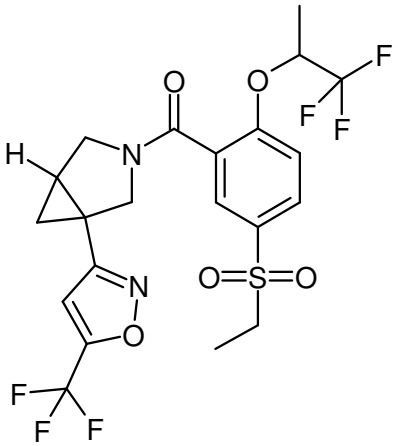


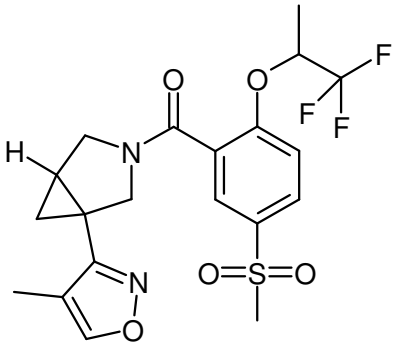


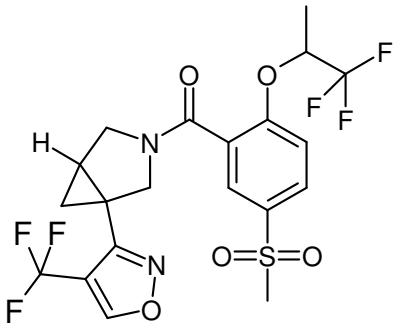


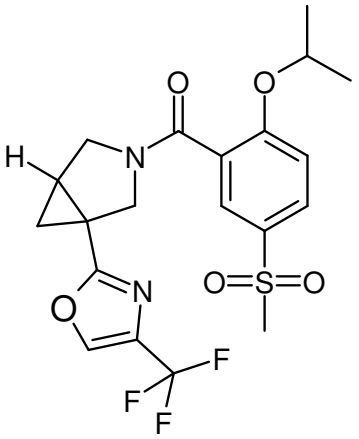


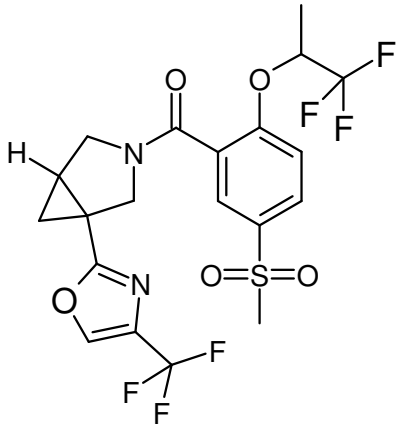


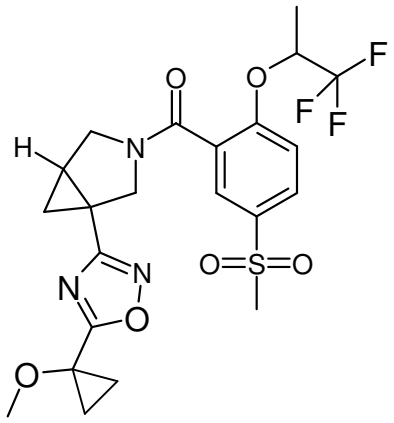


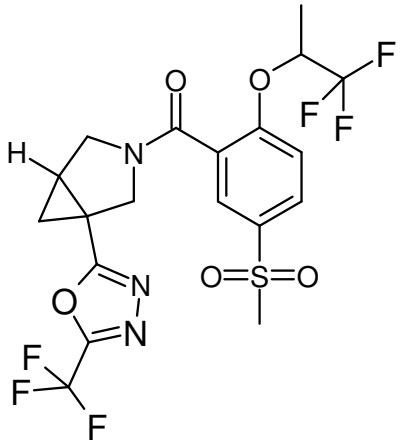


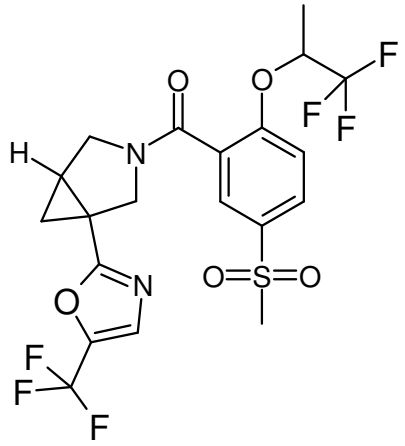


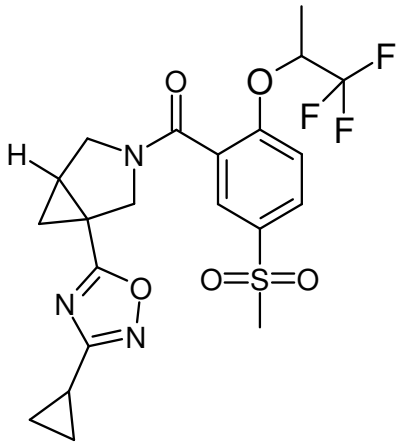


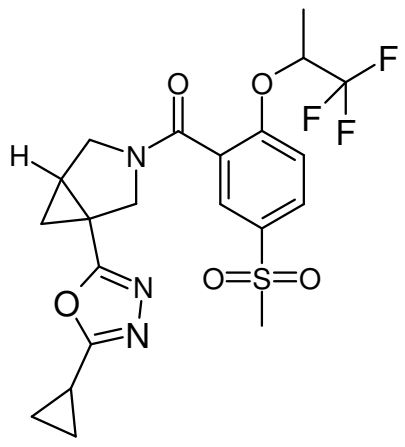


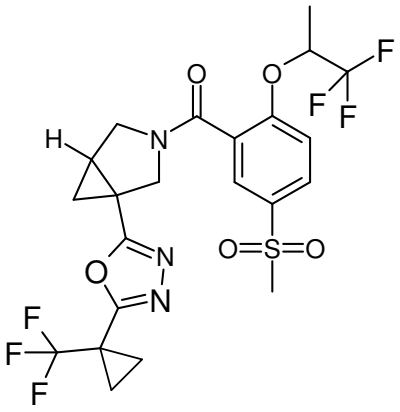


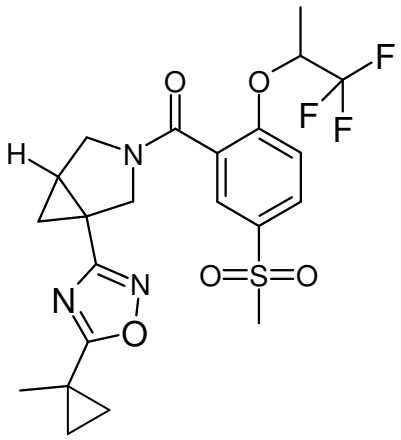


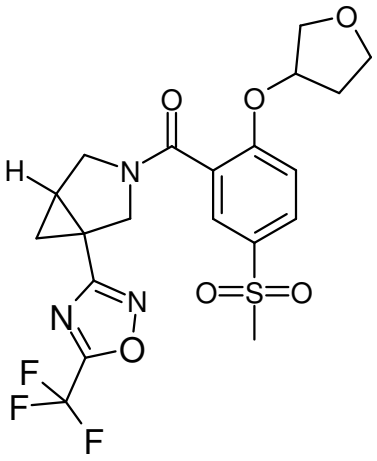


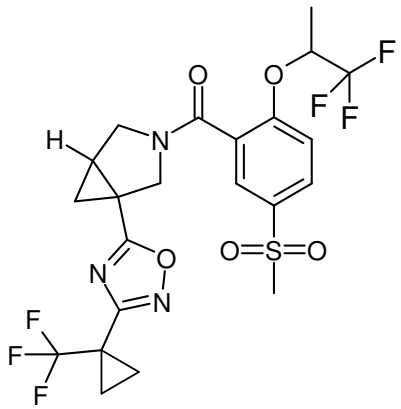


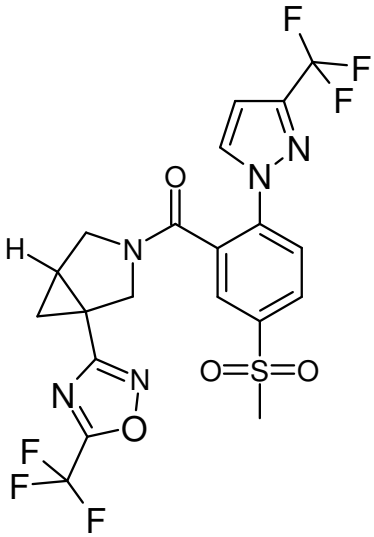


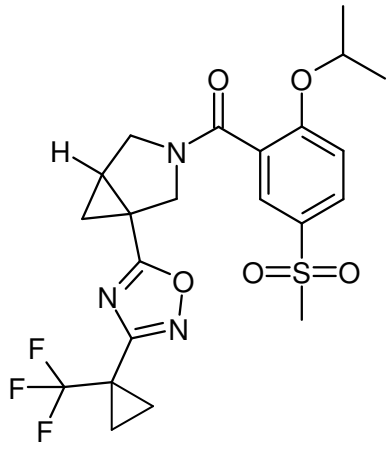


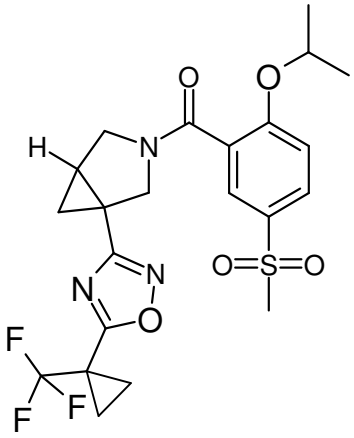


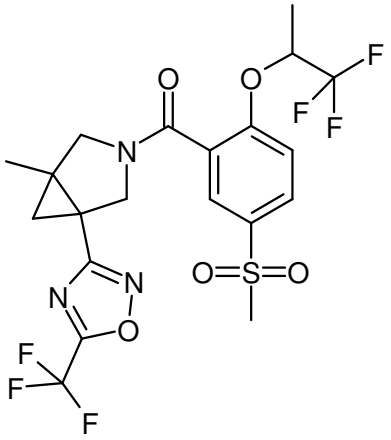


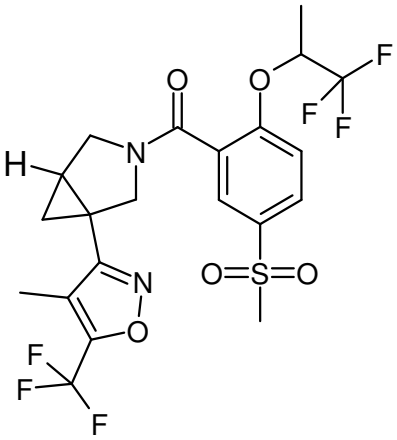












el diastereómero de cada uno de los compuestos enumerados con anterioridad con configuración R a **R[1]** y configuración R a **R[3]**,

el diastereómero de cada uno de los compuestos enumerados con anterioridad con configuración S a **R[1]** y configuración S a **R[3]**,

el diastereómero de cada uno de los compuestos enumerados con anterioridad con configuración R a **R[1]** y configuración S a **R[3]**,

el diastereómero de cada uno de los compuestos enumerados con anterioridad con configuración S a **R[1]** y configuración R a **R[3]**,

y una mezcla de sus diastereómeros.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde la configuración absoluta en **R[1]** es R.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en donde la configuración absoluta en **R[1]** es S.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8 ó 9, en donde el compuesto está en forma de una sal.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, en donde el compuestos está en forma de un solvato.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en o para usar como un medicamento, en donde el uso del medicamento o el medicamento es para un método terapéutico o preventivo

(a) para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible por inhibición de GlyT1,

(b) para el tratamiento de una enfermedad que es accesible por la inhibición de GlyT1,

(c) para el tratamiento, mejora o prevención de una a condición seleccionada del grupo que consiste en síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, psicosis y alteraciones cognitivas asociadas con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y trastornos psiquiátricos;

(d) para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o alteración cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer,

(e) para el tratamiento de esquizofrenia o alteración cognitiva asociada con esquizofrenia,

(f) para el tratamiento de psicosis.

13. Composición farmacéutica o medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12.

15. Combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con otro agente activo, que

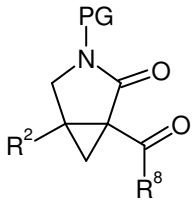
(a) es de utilidad para el tratamiento terapéutico de una enfermedad o condición de acuerdo con la reivindicación 12 según (a) o (b) o (c) o (d) o (e) o (f) o

(b) es de utilidad para la tratamiento preventivo de una condición o enfermedad de acuerdo con la reivindicación 12 según (a) o (b) o (c) o (d) o (e) o (f) o

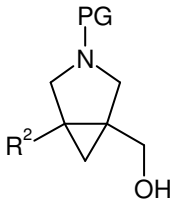
(c) es de utilidad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición o enfermedad de acuerdo con la reivindicación 12 under (a) o (b) o (c) o (d) o (e) o (f).

16. Un compuesto seleccionado de uno de cualquiera de las fórmulas generales

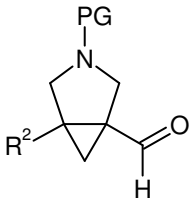
(II), (III), (IV), (V) o (VI):



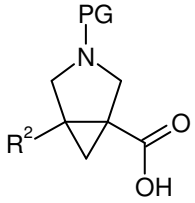
fórmula general (II)



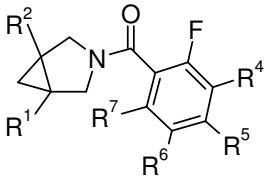
fórmula general (III)



fórmula general (IV)



fórmula general (V)



fórmula general (VI)

en donde en cada una de las fórmulas independientes

R^1, R^2, R4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

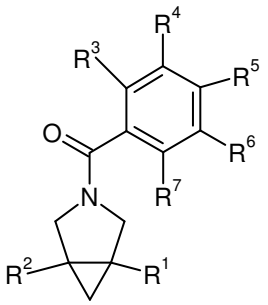
R^8 es alquil C_{1-4}-O-, opcionalmente sustituido con 1 o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cada uno de los grupos de fluoro, cloro, bromo, -CN, alquil C_{1-4}-O-, alquilo C_{1-4}-, fenilo y bencilo, en donde fenilo y bencilo opcionalmente puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cada uno de los grupos de fluoro, cloro, bromo, -CN, alquil C_{1-4}-O-, alquilo C_{1-4}-; y

PG: es un grupo protector para una función amino.

17. Método para el tratamiento de una enfermedad o condición tal como se define en la reivindicación 11 en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11.

RESUMEN

Las presentes invenciones se refiere a fenil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il-metanonas sustituidas de la fórmula general (I)



(I)

en donde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se describen en la presente o sus sales, con preferencia, sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a la preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de diversas condiciones tales como condiciones referidas a síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, así como as alteraciones cognitivas asociadas con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Los compuestos de la invención muestran propiedades inhibidoras del transportador de glicina 1 (GlyT1).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P01-2742/WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/065140	02/08/2012	03/08/2011
Applicant		
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/065140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D413/04 C07D413/14 C07D417/04
C07D471/04 A61K31/421 A61K31/427 A61K31/437 A61K31/4439
A61P25/18 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AMIYA MEDDA ET AL: "3,4-Methano-[beta]-Proline: A Conformationally Constrained [beta]-Amino Acid", SYNLETT, vol. 2009, no. 06, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 921-924, XP055009615, ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-0028-1087965 Retrieved from the Internet: URL:https://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/10.1055/s-0028-1087965.pdf> compounds 1,7,8,9 ----- -/--	16

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2012	27/08/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089363 A1 (RANBAXY LAB LTD [IN]; MEHTA ANITA [US]; SILAMKOTI ARUNDUTT VISWANATHAM) 21 October 2004 (2004-10-21) 3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid (example 1a); 3-benzyl-1-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (example 1b)	16
X	N. BALDOVINI ET AL: "3-Oxa- and 3-Azabicyclo(3.1.0)hexan-2-ones via Tandem Radical Cyclization-Intramolecular SN2 Reactions.", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3205-3208, XP055009720, compound 3	16
X	P.J. Gilligan ET AL: "Divergent mechanisms for the dealkoxycarbonylation of a 2-(3-azetidinyl)malonate by chloride and cyanide", Tetrahedron Letters, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 3441-3444, XP055009734, Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73205-9 compound 6	16
A	WO 2005/037216 A2 (LOWE JOHN A [US]; MCHARDY STAN [US]) 28 April 2005 (2005-04-28) page 1, lines 6-10; claim 1	1-17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/065140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089363 A1	21-10-2004	AT 362364 T	15-06-2007
		AU 2003214535 A1	01-11-2004
		BR 0318242 A	04-04-2006
		CA 2521788 A1	21-10-2004
		CN 1794984 A	28-06-2006
		DE 60313898 T2	17-01-2008
		EP 1615634 A1	18-01-2006
		JP 2006514978 A	18-05-2006
		US 2007287732 A1	13-12-2007
		WO 2004089363 A1	21-10-2004
WO 2005037216 A2	28-04-2005	AU 2004281794 A1	28-04-2005
		BR PI0415356 A	12-12-2006
		CA 2542279 A1	28-04-2005
		CN 1867338 A	22-11-2006
		CN 101838271 A	22-09-2010
		CR 8333 A	14-08-2007
		EC SP066504 A	10-10-2006
		EP 1680124 A2	19-07-2006
		IL 174299 A	29-12-2011
		IS 8355 A	16-03-2006
		JP 4732354 B2	27-07-2011
		JP 2007508374 A	05-04-2007
		JP 2011157358 A	18-08-2011
		KR 20060095865 A	04-09-2006
		MA 28094 A1	01-08-2006
		MX PA06004279 A	28-06-2006
		NZ 546012 A	24-12-2009
		RS 20060190 A	07-08-2008
		US 2005096375 A1	05-05-2005
		WO 2005037216 A2	28-04-2005
		ZA 200602174 A	27-06-2007