



No. 11-095921-00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:13:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA**
DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 241/04**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB.**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **29 JUL 2011**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095921- -00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:13:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB.**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **GRIFFIN, Andrew.**

Dirección: Astrazeneca R&D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Ville St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2010/050191

Fecha: 19/02/10

Publicación Internacional No. WO 2010/096011 A1

Fecha: 26/08/10

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 241/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

20/02/09

61/154,067

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0062695

Fecha: 28-06-11

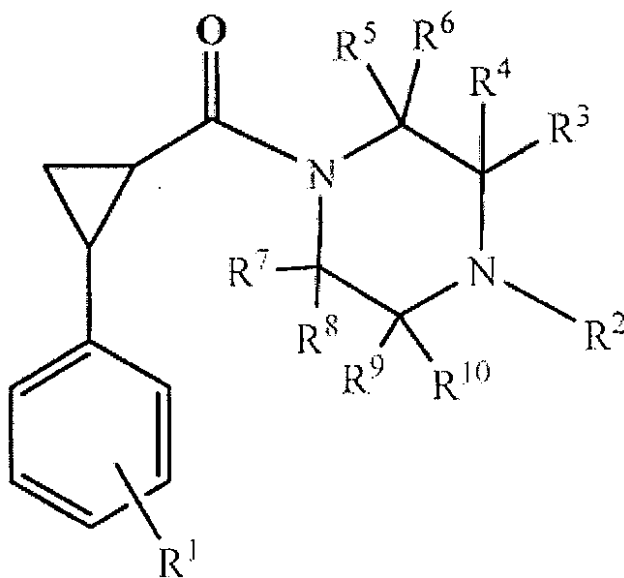
10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA: _____



I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062695

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:53:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A. NI 8.300.221.455

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999491	28/06/2011	21.073.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095921- -00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:13:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 28 de 2011 - 17:53:06

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

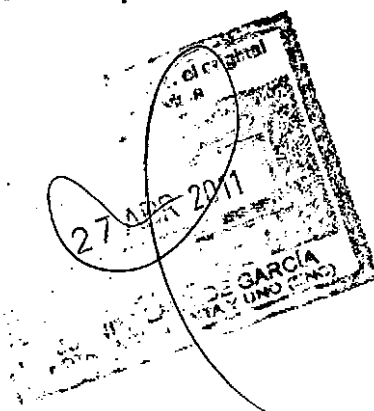
Certificación Notarial

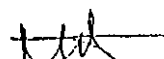
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

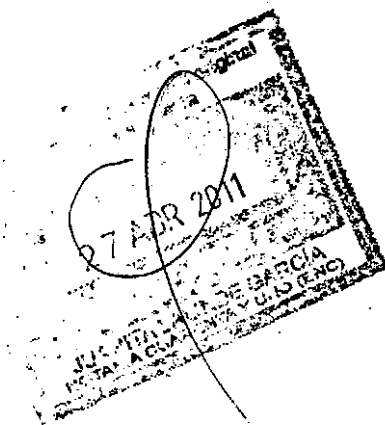
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Marta Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

250138
 2506
 REEDUCACIONES
 REEDUCACIONES

250138
 2506
 REEDUCACIONES
 REEDUCACIONES

Esta copia coincide con el original
 que tengo a la vista
 Bogota, D.C.
 27 ABR 2011
 JUANITA LALINDE LARCIA
 NOTARIA CUARENTA Y UNO (CNO)

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

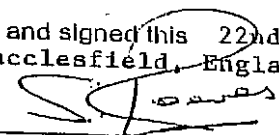
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

(ss)

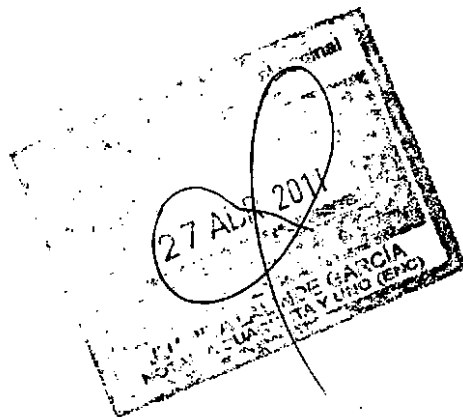
Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

(ss)

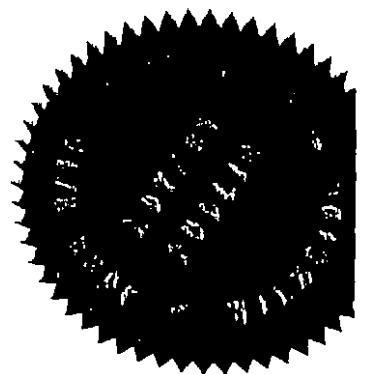
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden.

domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsieh
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No

G479981

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2010/050191

ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 241/04	
(22) Fecha de solicitud: 29-07-11		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/154,067	(32) Fecha 20-02-09	(33) País US
		(72) Inventor(es): GRIFFIN, Andrew.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 20-09-11	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 26-08-10	
	Fecha de presentación de la solicitud: 19-02-10	No. publicación: WO 2010/096011 A1	
	No. de solicitud: PCT/SE2010/050191		
(54) Título: "DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos heterociclicos que contienen anillos de 1,4-diazina o 1,4-diazina hidrogenada que no tienen enlaces dobles entre miembros del anillo o entre miembros del anillo y no miembros del anillo y composiciones medicinales que contienen dichos compuestos, correspondientes a fármacos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente antipsicóticos.

Resumen.-

En la presente se divulga al menos un derivado de ciclopropilamida, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ciclopropilamida de los aquí divulgados y al menos un método para utilizar al menos un derivado de ciclopropilamida aquí divulgado para el tratamiento de al menos una afección vinculada al receptor H3 de la histamina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-07-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 241/04

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): GRIFFIN, Andrew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

61/154,067

(32)

Fecha

20-02-09

(33)

País

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-09-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 26-08-10

Fecha de presentación de la solicitud: 19-02-10

No. publicación: WO 2010/096011 A1

No. de solicitud: PCT/SE2010/050191

(54) Título: DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-07-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 241/04

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): GRIFFIN, Andrew.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

61/154,067

(32)

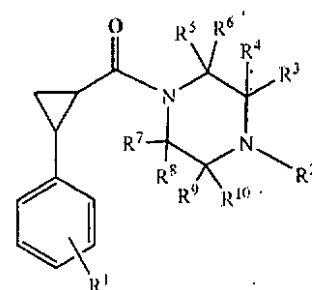
Fecha

20-02-09

(33)

País

US



(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-09-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 19-02-10

No. de solicitud: PCT/SE2010/050191

(87) Publicación internacional

Fecha: 26-08-10

No. Publicación: WO 2010/096011 A1

(54) Título: DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos heterocíclicos que contienen anillos de 1,4-diazina o 1,4-diazina hidrogenada que no tienen enlaces dobles entre miembros del anillo o entre miembros del anillo y no miembros del anillo y composiciones medicinales que contienen dichos compuestos, correspondientes a fármacos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente antipsicóticos.

Resumen.-

En la presente se divulga al menos un derivado de ciclopropilamida, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ciclopropilamida de los aquí divulgados y al menos un método para utilizar al menos un derivado de ciclopropilamida aquí divulgado para el tratamiento de al menos una afección vinculada al receptor H3 de la histamina.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 102983-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE2010/050191	International filing date (day/month/year) 19-02-2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20-02-2009
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

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 5 sheets.

☐ 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:

- ☒ 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 43.6bis(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,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CYCLOPROPYL AMIND DERIVATIVES TARGETING THE HISTAMINE H3
RECEPTOR

5. With regard to the abstract,

- ☒ 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/SE2010/050191**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20-28 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2008)

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2010/050191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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)

IPC: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CA, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2009024823 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 February 2009 (26.02.2009), claims 1-28 --	1-28
A	WO 2008147864 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.), 4 December 2008 (04.12.2008), page 9, compounds 1-5, page 82, line 2 - page 83, line 3 --	1-22,24,25
A	XIAOYAN ZHANG, et al. "trans-1-[(2-Phenylcyclopropyl)methyl]-4-aryl piperaz ines: Mixed DopamineD2/D4 Receptor Antagonists as Potential Antipsychotic Agents". Journal of Medicinal Chemistry, 2000, vol. 43, no. 21, ISSN 0022-2623, pages 3923-3932, abstract, page 3923, scheme, compound 6 a-c -- -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

30 April 2010

Date of mailing of the international search report

05-05-2010

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Niclas Sandström / Eö
Telephone No. +46 8 782 25 00

International patent classification (IPC)**C07D 241/04** (2006.01)**A61K 31/495** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **HRHPICICTQ**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/SE2010/050191

WO	2009024823	A2	26/02/2009	AR	067996 A	28/10/2009
				AU	2008290329 A	26/02/2009
				PE	10772009 A	27/08/2009
				US	20090076020 A	19/03/2009

WO	2008147864	A2	04/12/2008	NONE		
----	------------	----	------------	------	--	--



- (51) International Patent Classification:
C07D 241/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/SE2010/050191
- (22) International Filing Date:
19 February 2010 (19.02.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/154,067 20 February 2009 (20.02.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): GRIFFIN, Andrew
[GB/CA]; AstraZeneca R&D Montreal, 7171 Frederick-
Banting, Ville St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
(CA).
- (74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

- (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, 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, RO, RS, RU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/096011 A1

(54) Title: CYCLOPROPYL AMIDE DERIVATIVES TARGETING THE HISTAMINE H3 RECEPTOR

(57) Abstract: Disclosed herein is at least one cyclopropyl amide derivative, at least one pharmaceutical composition comprising at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein, and at least one method of using at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein for treating at least one histamine H3 receptor associated condition therewith.

DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

En la presente se divulga al menos un derivado de ciclopropilamida, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ciclopropilamida de los aquí divulgados y al menos un método para utilizar al menos un derivado de ciclopropilamida aquí divulgado para el tratamiento de al menos una afección vinculada al receptor H3 de la histamina.

10

15

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que contienen anillos de 1,4-diazina o 1,4-diazina hidrogenada que no tienen enlaces dobles entre miembros del anillo o entre miembros del anillo y no miembros del anillo y composiciones medicinales que contienen dichos compuestos, correspondientes a fármacos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente antipsicóticos.

20

25

DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA DIRIGIDOS AL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA

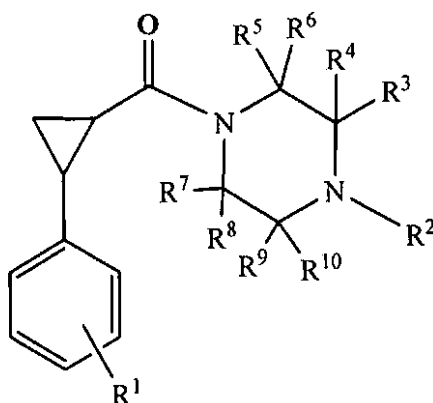
En la presente se divulga al menos un derivado de ciclopropilamida, al menos una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ciclopropilamida de los aquí divulgados y al menos un método para utilizar al menos un derivado de ciclopropilamida aquí divulgado para el tratamiento de al menos una afección vinculada al receptor H3 de la histamina.

En la actualidad el receptor H3 de la histamina es de interés para la elaboración de nuevos medicamentos. El receptor H3 es un autorreceptor presináptico ubicado tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico, en la piel y en órganos como por ejemplo el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el aparato digestivo. Descubrimientos recientes hacen suponer que el receptor H3 tiene actividad constitutiva intrínseca, tanto in vitro como in vivo (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha constatado que el receptor H3 de la histamina regula la liberación de histamina y además de otros neurotransmisores como, por ejemplo, serotonina y acetilcolina. Algunos ligandos del receptor H3 de histamina como, por ejemplo, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de la histamina, podrían aumentar la liberación de neurotransmisores en el cerebro en tanto que, otros ligandos del receptor H3 de histamina como, por ejemplo, agonistas del receptor H3 de la histamina podrían inhibir la biosíntesis de la histamina así como también la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor H3 de la histamina podrían mediar en la actividad neuronal. Como resultado, se han hecho esfuerzos para formular nuevas terapias dirigidas al receptor H3 de la histamina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos XRPD para el Ejemplo 35 (forma cristalina I).

- 5 A continuación se describen compuestos de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos:



- 10 donde:

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

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

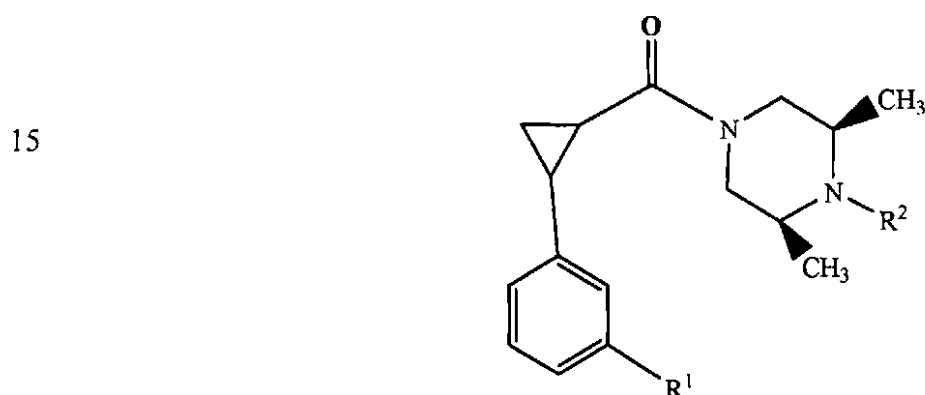
- 15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_1-C_3 ; y

- R^{11} y R^{12} se selecciona cada uno independientemente entre H, -alquilo C_1-C_6 , -alquilo C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 , un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, un
20 heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -(alquilo C_1-C_3)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -(alquilo C_1-C_3)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo

seleccionado entre O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están unidos se agrupan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre –
 5 alquilo C_1-C_3 y -alquil C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_3 ; y

siempre y cuando:

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



ii) la fórmula I no es cuando
 R^1 es un grupo $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ unido en posición meta al fenilo, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H; y

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

En la presente se describen en detalle compuestos de fórmula I, o
 30 diastereómeros o enantiómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas para utilizarse como medicamento.

También se describe en detalle en la presente el uso de compuestos de
 fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de estos, o sales
 35 farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo

asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.

Asimismo se describe en detalle en la presente el uso de compuestos de fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.

Además se describe en detalle en la presente una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También en la presente se describe un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, o diastereómeros o enantiómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas.

También se describe a continuación en la presente un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de la histamina es beneficiosa que comprende administrar a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, o diastereómeros o

enantiómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estas.

Las características y ventajas de la invención podrán ser más fácilmente comprendidas por los entendidos en la técnica tras leer la siguiente descripción detallada. Debe tenerse en cuenta que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, obran descritas anteriormente o posteriormente en el contexto de realizaciones independientes, podrán además combinarse entre sí para formar una realización independiente. Inversamente, varias características de la invención que, por ser breves, han sido descritas en el contexto de una sola realización, podrán además combinarse para formar subcombinaciones de las mismas.

Al menos que esté específicamente mencionado en la presente, las referencias realizadas en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo "un" puede referirse a uno, o a uno o más.

Las realizaciones identificadas en la presente como ejemplo se proporcionan a modo ilustrativo y no restrictivo.

Al menos que se indique lo contrario, cualquier heteroátomo en el cual alguna valencia parezca estar disponible, se presume que tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer dichas valencias.

Las definiciones aquí presentadas prevalecerán obre las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación relativa a cualquier solicitud de patente incorporada a la presente a modo de referencia.

A continuación se presentan las definiciones de los términos utilizados para describir la invención. Al menos que se indique lo contrario, la definición inicial proporcionada para un grupo o término será aplicable cada vez que dicho grupo o término se utiliza individualmente o como parte de otro grupo.

A lo largo de la memoria, los grupos y sustituyentes de estos podrán seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar fracciones y compuestos estables.

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

- 5 Los términos "alquilo" y "alc" refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. A modo de ejemplo, los grupos "alquilo" y "alc" incluyen, sin restricción, metilo; etilo; propilo; isopropilo; 1-metilpropilo; n-butilo, t-butilo; isobutilo; pentilo; hexilo; isohexilo; heptilo; 4,4-dimetilpentilo; dietilpentilo; octilo; 2,2,4-trimetilpentilo; 10 nonilo; decilo; undecilo y dodecilo.

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

El término "radical hidrocarburo" refiere a un hidrocarburo al cual se le ha quitado al menos un hidrógeno.

- 15 El término "arilo" refiere a anillos aromáticos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos con entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción del anillo. A modo de ejemplo, los grupos arilo incluyen, sin restricción, fenilo; fen-1-il-2-ilo; fen-1-il-3-ilo; fen-1-il-4-ilo; fen-1-il-5-ilo; fen-1-il-6-ilo; naftalenilo; naftalen-1-il-2-ilo; naftalen-1-il-3-ilo; naftalen-1-il-4-ilo; naftalen-1-il-5-ilo; naftalen-1-il-6-ilo; 20 naftalen-1-il-7-ilo; naftalen-1-il-8-ilo; naftalen-2-il-3-ilo; naftalen-2-il-4-ilo; naftalen-2-il-5-ilo; naftalen-2-il-6-ilo; naftalen-2-il-7-ilo; naftalen-2-il-8-ilo; naftalen-3-il-4-ilo; naftalen-3-il-5-ilo; naftalen-3-il-6-ilo; naftalen-3-il-7-ilo; naftalen-3-il-8-ilo; naftalen-4-il-5-ilo; naftalen-4-il-6-ilo; naftalen-4-il-7-ilo; naftalen-4-il-8-ilo; naftalen-5-il-6-ilo; naftalen-5-il-7-ilo; naftalen-5-il-8-ilo; 25 naftalen-6-il-7-ilo; naftalen-6-il-8-ilo; naftalen-7-il-8-ilo; bifenilo; bifenilo-2-ilo; bifenilo-3-ilo; bifenilo-4-ilo; bifenilo-5-ilo; bifenilo-6-ilo y difenilo. Cuando están presentes dos anillos aromáticos, los anillos aromáticos del grupo arilo podrán estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o estar fusionados (por ejemplo, naftalenilo). Al menos que se haga referencia a un punto específico de

enlace, por ejemplo, como en el fen-1-il-2-ilo, naftalen-1-il-6-ilo y bifenilo-3-ilo, se entiende que los grupos arilo pueden estar unidos a al menos otra fracción en cualquier punto de enlace disponible.

El término "heteroarilo" refiere a grupos cíclicos aromáticos como, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 5 a 6 miembros con al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. El anillo que contiene átomos de carbono podrá contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo podrá estar unido a otra fracción en cualquier punto de enlace disponible.

A modo de ejemplo, los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin restricción, pirazolilo; pirazol-1-ilo; pirazol-2-ilo; pirazol-3-ilo; pirazol-4-ilo; pirazol-5-ilo; pirazolililo; pirazol-1-il-2-ilo; pirazol-1-il-3-ilo; pirazol-1-il-4-ilo; pirazol-1-il-5-ilo; pirazol-2-il-3-ilo; pirazol-2-il-4-ilo; pirazol-2-il-5-ilo; pirazol-3-il-4-ilo; pirazol-3-il-5-ilo; pirazol-4-il-5-ilo; imidazolilo; imidazol-1-ilo; imidazol-2-ilo; imidazol-3-ilo; imidazol-4-ilo; imidazol-5-ilo; imidazolililo; imidazol-1-il-2-ilo; imidazol-1-il-3-ilo; imidazol-1-il-4-ilo; imidazol-1-il-5-ilo; imidazol-2-il-3-ilo; imidazol-2-il-4-ilo; imidazol-2-il-5-ilo; imidazol-3-il-4-ilo; imidazol-3-il-5-ilo; imidazol-4-il-5-ilo; triazolilo; triazol-1-ilo; triazol-2-ilo; triazol-3-ilo; triazol-4-ilo; triazol-5-ilo; triazolililo; triazol-1-il-2-ilo; triazol-1-il-3-ilo; triazol-1-il-4-ilo; triazol-1-il-5-ilo; triazol-2-il-3-ilo; triazol-2-il-4-ilo; triazol-2-il-5-ilo; triazol-3-il-4-ilo; triazol-3-il-5-ilo; triazol-4-il-5-ilo; oxazolilo; oxazol-2-ilo; oxazol-3-ilo; oxazol-4-ilo; oxazol-5-ilo; oxazolililo; oxazol-2-il-3-ilo; oxazol-2-il-4-ilo; oxazol-2-il-5-ilo; oxazol-3-il-4-ilo; oxazol-3-il-5-ilo; oxazol-4-il-5-ilo; furilo; fur-2-ilo; fur-3-ilo; fur-4-ilo; fur-5-ilo; furililo; fur-2-il-3-ilo; fur-2-il-4-ilo; fur-2-il-5-ilo; fur-3-il-4-ilo; fur-3-il-5-ilo; fur-4-il-5-ilo; tiazolilo; tiazol-1-ilo; tiazol-2-ilo; tiazol-3-ilo; tiazol-4-ilo; tiazol-5-ilo; tiazolililo; tiazol-1-il-2-ilo; tiazol-1-il-3-ilo; tiazol-1-il-4-ilo; tiazol-1-il-5-ilo; tiazol-2-il-3-ilo; tiazol-2-il-4-ilo; tiazol-2-il-5-ilo; tiazol-3-il-4-ilo; tiazol-3-il-5-ilo; tiazol-4-il-5-ilo; isoxazolilo; isoxazol-2-ilo; isoxazol-3-ilo; isoxazol-4-ilo; isoxazol-5-ilo; isoxazol-2-il-3-ilo; isoxazol-2-il-4-ilo; isoxazol-2-il-5-ilo; isoxazol-3-il-4-ilo;

isoxazol-3-il-5-ilo; isoxazol-4-il-5-ilo; piridilo; pirid-1-ilo; pirid-2-ilo; pirid-3-ilo; pirid-4-ilo; pirid-5-ilo; pirid-6-ilo; piridililo; pirid-1-il-2-ilo; pirid-1-il-3-ilo; pirid-1-il-4-ilo; pirid-1-il-5-ilo; pirid-1-il-6-ilo; pirid-2-il-3-ilo; pirid-2-il-4-ilo; pirid-2-il-5-ilo; pirid-2-il-6-ilo; pirid-3-il-4-ilo; pirid-3-il-5-ilo; pirid-3-il-6-ilo; pirid-4-il-5-ilo; pirid-4-il-6-ilo; pirid-5-il-6-ilo; piridazinilo; piridazin-1-ilo; piridazin-2-ilo; piridazin-3-ilo; piridazin-4-ilo; piridazin-5-ilo; piridazin-6-ilo; piridazinililo; piridazin-1-il-2-ilo; piridazin-1-il-3-ilo; piridazin-1-il-4-ilo; piridazin-1-il-5-ilo; piridazin-1-il-6-ilo; piridazin-2-il-3-ilo; piridazin-2-il-4-ilo; piridazin-2-il-5-ilo; piridazin-2-il-6-ilo; piridazin-3-il-4-ilo; piridazin-3-il-5-ilo; piridazin-3-il-6-ilo; piridazin-4-il-5-ilo; piridazin-4-il-6-ilo; piridazin-5-il-6-ilo; pirimidinilo; pirimidin-1-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-3-ilo; pirimidin-4-ilo; pirimidin-5-ilo; pirimidin-6-ilo; pirimidinililo; pirimidin-1-il-2-ilo; pirimidin-1-il-3-ilo; pirimidin-1-il-4-ilo; pirimidin-1-il-5-ilo; pirimidin-1-il-6-ilo; pirimidin-2-il-3-ilo; pirimidin-2-il-4-ilo; pirimidin-2-il-5-ilo; pirimidin-2-il-6-ilo; pirimidin-3-il-4-ilo; pirimidin-3-il-5-ilo; pirimidin-3-il-6-ilo; pirimidin-4-il-5-ilo; pirimidin-4-il-6-ilo; pirimidin-5-il-6-ilo; pirazinilo; pirazin-1-ilo; pirazin-2-ilo; pirazin-3-ilo; pirazin-4-ilo; pirazin-5-ilo; pirazin-6-ilo; pirazinililo; pirazin-1-il-2-ilo; pirazin-1-il-3-ilo; pirazin-1-il-4-ilo; pirazin-1-il-5-ilo; pirazin-1-il-6-ilo; pirazin-2-il-3-ilo; pirazin-2-il-4-ilo; pirazin-2-il-5-ilo; pirazin-2-il-6-ilo; pirazin-3-il-4-ilo; pirazin-3-il-5-ilo; pirazin-3-il-6-ilo; pirazin-4-il-5-ilo; pirazin-4-il-6-ilo; pirazin-5-il-6-ilo; triazinilo; triazin-1-ilo; triazin-2-ilo; triazin-3-ilo; triazin-4-ilo; triazin-5-ilo; triazin-6-ilo; triazinililo; triazin-1-il-2-ilo; triazin-1-il-3-ilo; triazin-1-il-4-ilo; triazin-1-il-5-ilo; triazin-1-il-6-ilo; triazin-2-il-3-ilo; triazin-2-il-4-ilo; triazin-2-il-5-ilo; triazin-2-il-6-ilo; triazin-3-il-4-ilo; triazin-3-il-5-ilo; triazin-3-il-6-ilo; triazin-4-il-5-ilo; triazin-4-il-6-ilo y triazin-5-il-6-ilo. Al menos que se haga referencia a un punto específico de enlace, por ejemplo, como en pirid-2-ilo, piridazin-3-ilo, se entiende que dichos grupos heteroarilo pueden estar unidos a al menos otra fracción en cualquier punto de enlace disponible.

El término "cicloalquilo" refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado y parcialmente no saturado con 3 a 8 carbonos. A modo de ejemplo, los cicloalquilos incluyen, sin restricción, ciclopropilo; ciclopropililo; cicloprop-1-

il-2-ilo; ciclobutilo; ciclobutililo; ciclobut-1-il-2-ilo; ciclobut-1-il-3-ilo; ciclopentilo; ciclopentililo; ciclopent-1-il-2-ilo; ciclopent-1-il-3-ilo; ciclohexilo; ciclohexililo; ciclohex-1-il-2-ilo; ciclohex-1-il-3-ilo; ciclohex-1-il-4-ilo; cicloheptilo; cicloheptililo; ciclohept-1-il-2-ilo; ciclohept-1-il-3-ilo; ciclohept-1-il-4-ilo; ciclooctilo; ciclooct-1-il-2-ilo; ciclooct-1-il-3-ilo; ciclooct-1-il-4-ilo; ciclooct-1-il-5-ilo; ciclobutenilo; ciclobuten-1-ilo; ciclobuten-2-ilo; ciclobuten-3-ilo; ciclobuten-4-ilo; ciclobutenililo; ciclobuten-1-il-2-ilo; ciclobuten-1-il-3-ilo; ciclobuten-1-il-4-ilo; ciclobuten-2-il-3-ilo; ciclobuten-2-il-4-ilo; ciclobuten-3-il-4-ilo; ciclopentenilo; ciclopenten-1-ilo; ciclopenten-2-ilo; ciclopenten-3-ilo; ciclopenten-4-ilo; ciclopenten-5-ilo; ciclopentenililo; ciclopenten-1-il-2-ilo; ciclopenten-1-il-3-ilo; ciclopenten-1-il-4-ilo; ciclopenten-1-il-5-ilo; ciclopenten-2-il-3-ilo; ciclopenten-2-il-4-ilo; ciclopenten-2-il-5-ilo; ciclopenten-3-il-4-ilo; ciclopenten-3-il-5-ilo; ciclopenten-4-il-5-ilo; ciclohexenilo; ciclohexen-1-ilo; ciclohexen-2-ilo; ciclohexen-3-ilo; ciclohexen-4-ilo; ciclohexen-5-ilo; ciclohexen-6-ilo; ciclohexenililo; ciclohexen-1-il-2-ilo; ciclohexen-1-il-3-ilo; ciclohexen-1-il-4-ilo; ciclohexen-1-il-5-ilo; ciclohexen-1-il-6-ilo; ciclohexen-2-il-3-ilo; ciclohexen-2-il-4-ilo; ciclohexen-2-il-5-ilo; ciclohexen-2-il-6-ilo; ciclohexen-3-il-4-ilo; ciclohexen-3-il-5-ilo; ciclohexen-3-il-6-ilo; ciclohexen-4-il-5-ilo; ciclohexen-4-il-6-ilo; y ciclohexen-5-il-6-ilo. Un anillo cicloalquilo podrá tener un átomo del anillo de carbono reemplazado por un grupo carbonilo (C=O). Al menos que se haga referencia a un punto específico de enlace, por ejemplo, como en el ciclohexen-3-il-6-ilo, cicloprop-1-il-2-ilo y ciclobuten-4-ilo, se entiende que dichos grupos cicloalquilo pueden estar unidos a al menos otra fracción en cualquier punto de enlace disponible.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático completamente saturado o no saturado opcionalmente sustituido, que es, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo. El heterociclo podrá contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde los heteroátomos N y S podrán opcionalmente estar oxidados y el

heteroátomo N podrá opcionalmente estar cuaternizado. El heterociclo podrá estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo.

A modo de ejemplo, los heterociclos monocíclicos/heterocíclicos incluyen, sin restricción, pirrolidinilo; pirrolidinililo; pirrolilo; pirrolililo; indolilo; indolililo; pirazolilo; pirazolililo; oxetanilo; oxetanililo; pirazolinilo; pirazolinililo; imidazolilo; imidazolililo; imidazolinilo; imidazolinililo; imidazolidinilo; imidazolidinililo; oxazolilo; oxazolililo; oxazolidinilo; oxazolidinililo; isoxazolinilo; isoxazolinililo; isoxazolilo; isoxazolililo; tiazolilo; tiazolililo; tiadiazolilo; tiadiazolililo; tiazolidinilo; tiazolidinililo; isotiazolilo; isotiazolililo; isotiazolidinilo; isotiazolidinililo; furilo; furililo; tetrahydrofurilo; tetrahydrofurililo; tienilo; tienililo; oxadiazolilo; oxadiazolililo; piperidinilo; piperidinililo; piperazinilo; piperazinililo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperazinililo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopiperidinililo; homopiperazinilo; homopiperazinililo; 2-oxohomopiperazinilo; 2-oxohomopiperazinililo; 2-oxopirrolidinilo; 2-oxopirrolidinililo; 2-oxazepinilo; 2-oxazepinililo; azepinilo; azepinililo; 4-piperidinilo; 4-piperidinililo; piridilo; piridililo; N-oxo-piridilo; N-oxo-piridililo; pirazinilo; pirazinililo; pirimidinilo; pirimidinililo; piridazinilo; piridazinililo; tetrahidropirano; tetrahidropirano; morfolinilo; morfolinililo; tiamorfolinilo; tiamorfolinililo; 1,3-dioxolano; 1,3-dioxolanililo; tetrahydro-1, 1-dioxotienilo; tetrahydro-1, 1-dioxotienililo; dioxano; dioxanililo; isotiazolidinilo; isotiazolidinililo; tietano; tietanililo; tiirano; tiiranililo; triazinilo; triazinililo; triazolilo y triazolililo.

El término "heterocicloalquilo" refiere a un cicloalquilo saturado o no saturado en el cual al menos un carbono del anillo (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está reemplazado independientemente con al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

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

El término "haloalquilo" refiere a un alquilo C_1 - C_3 enlazado a un solo halógeno o a múltiples halógenos. A modo de ejemplo, los haloalquilos que

contienen múltiples halógenos incluyen, sin restricción, por ejemplo, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$.

El término "alcoxi" utilizado solo o como sufijo o prefijo refiere a radicales de la fórmula general $-\text{OR}^a$, donde R^a se selecciona entre radicales hidrocarburo. A modo de ejemplo, los alcoxi incluyen, sin restricción, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término "ciano" refiere a CN.

La expresión "opcionalmente sustituido/a" refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas con al menos un sustituyente en cualquier posición y grupos, estructuras o moléculas disponibles y sustituibles que no están sustituidas.

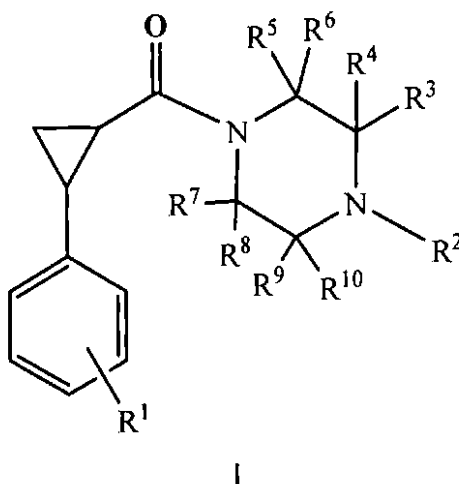
La expresión "un compuesto de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita] o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos" refiere a la base libre de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], enantiómeros de la base libre de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], diastereómeros de la base libre de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], sales farmacéuticamente aceptables de los diastereómeros de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. El

número de fórmula colocado donde dice "[colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita]" se selecciona entre los números de fórmula descritos en la presente y una vez seleccionado se inserta dentro de cada uno de los paréntesis de forma tal que sea coherente a lo largo de toda la expresión y la explicación allí ofrecida. Por ejemplo, si se selecciona la fórmula I para ser colocada dentro del paréntesis, la expresión dirá "un compuesto de fórmula [I], o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [I] o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estas" y la explicación allí suministrada dirá: "refiere a la base libre de fórmula [I], enantiómeros de la base libre de fórmula [I], diastereómeros de la base libre de fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los diastereómeros de fórmula [I], y/o mezclas de cualquiera de los anteriores."

La expresión "un compuesto de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], o enantiómeros de esta, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita] o enantiómeros de estas, o mezclas de estas" refiere a la base libre de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], enantiómeros de la base libre de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula [colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita] y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. El número de fórmula colocado donde dice "[colocar el número de fórmula utilizado en relación con una fórmula específica aquí descrita]" se selecciona entre los números de

fórmula descritos en la presente y una vez seleccionado se inserta dentro de cada uno de los paréntesis de forma tal que sea coherente a lo largo de toda la expresión y la explicación allí ofrecida. Por ejemplo, si se selecciona la fórmula I para ser colocada dentro del paréntesis, la expresión dirá "un compuesto de fórmula [I], o enantiómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [I] o enantiómeros de estas, o mezclas de estas" y la explicación allí suministrada dirá: "refiere a la base libre de fórmula [I], enantiómeros de la base libre de fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de fórmula [I], sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros de fórmula [I] y/o mezclas de cualquiera de los anteriores."

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



donde:

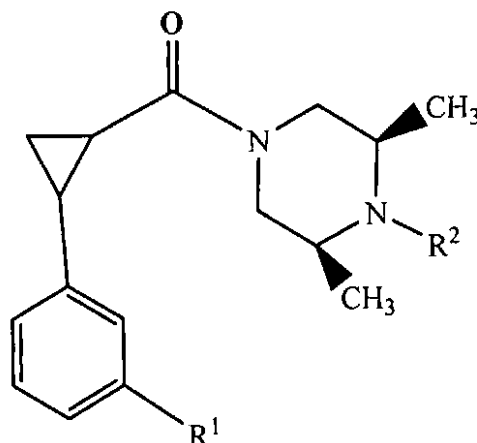
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquiloC₁-C₃; y

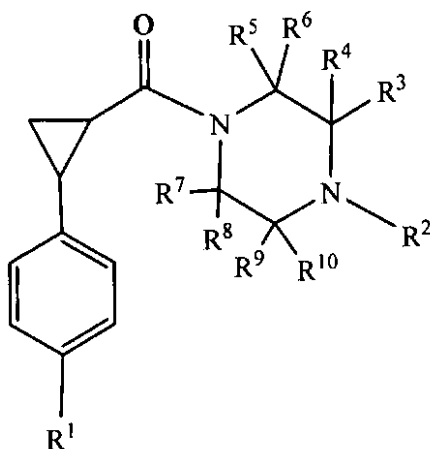
R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y con la condición de que:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es un $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$;



ii) fórmula I no es cuando R^1 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ unido en la posición meta al fenilo, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H; y
iii) la fórmula I no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula la o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula la o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



1a

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

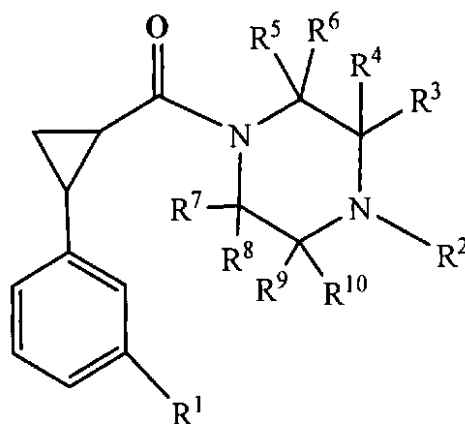
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

- i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y
- ii) la fórmula 1a no está en la configuración cis en el ciclopropano.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Ib o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Ib o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



Ib

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

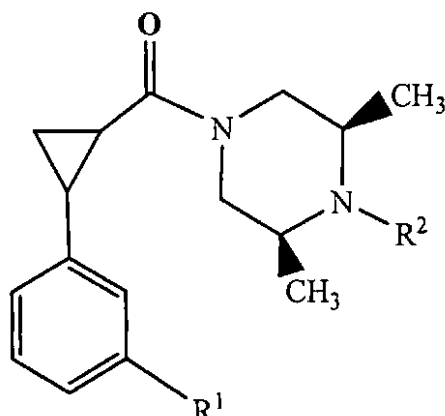
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquiloC₁-C₃ y -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃; y con la condición de que:

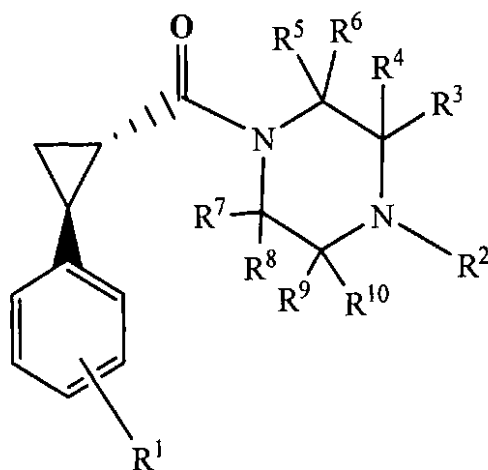
- i) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es alquiloC₁-C₃;

5



- ii) fórmula Ib no es cuando R¹ es -C(=O)NR¹¹R¹², R² es isopropilo y R¹¹ y R¹² son H; y
 iii) la fórmula Ib no está en la configuración cis en el ciclopropano.

- 10 En otra realización adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula II o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula II o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



15

II

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

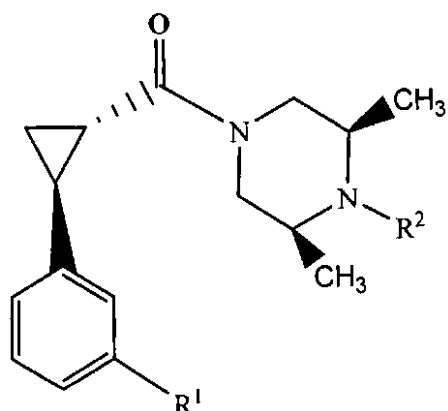
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

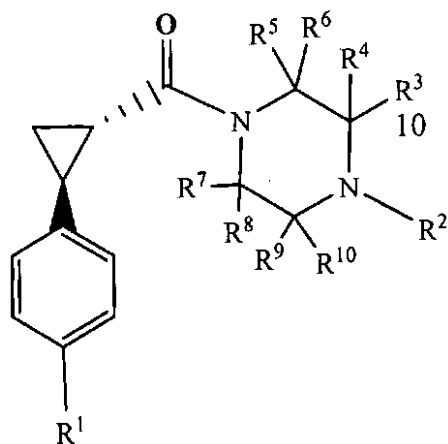
20 i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

25



ii) fórmula II no es cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IIa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IIa

15 donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

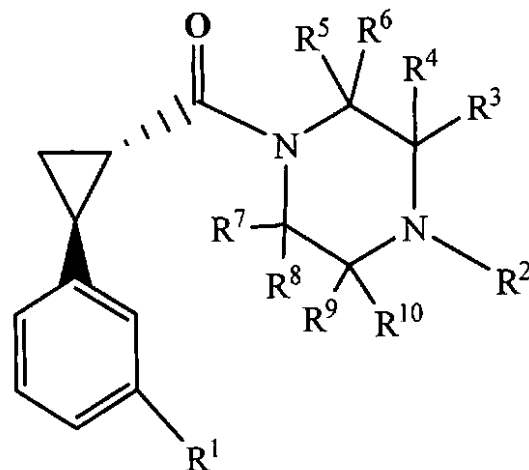
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquiloC₁.C₃; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquilC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, - (alquilC₁-C₃)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -(alquilC₁-C₃)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquiloC₁-C₃ y -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃; y

con la condición de que:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es un alquiloC₁.C₃.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIb o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IIb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IIb

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

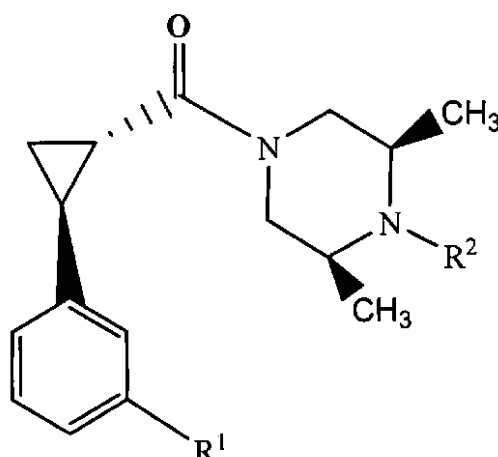
5 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

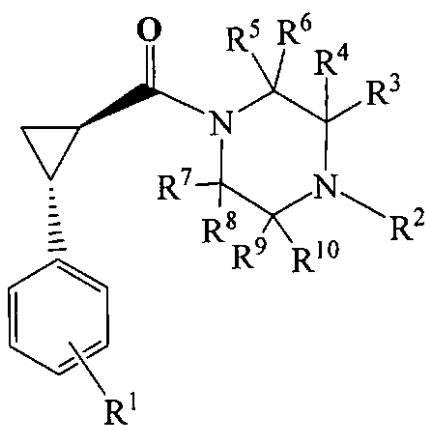
con la condición de que:

20 i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y



ii) fórmula IIb no es cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula III o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula III o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



III

donde:

10 R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

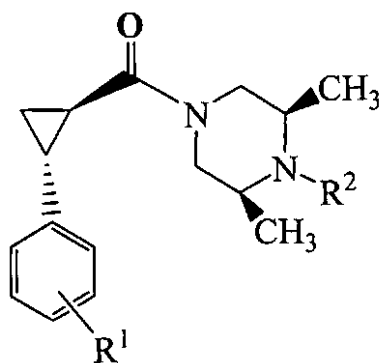
R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N,
 5 $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
 10 dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y
 con la condición de que:

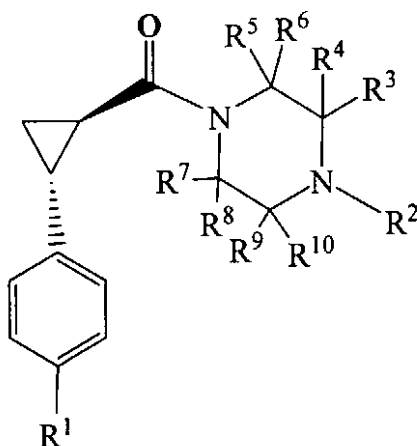
i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es un $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

15



ii) fórmula III no es cuando R^1 es a $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIIa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales
 20 farmacéuticamente aceptables de fórmula IIIa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IIIa

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

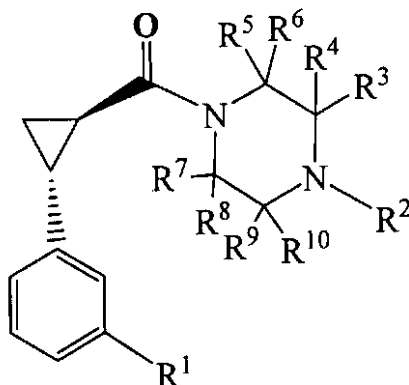
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es un $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IIIb o enantiómeros o diastereómeros de este sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IIIb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IIIb

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

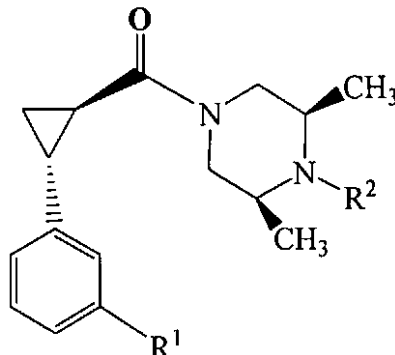
R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-(\text{alquilC}_1\text{-C}_3)\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

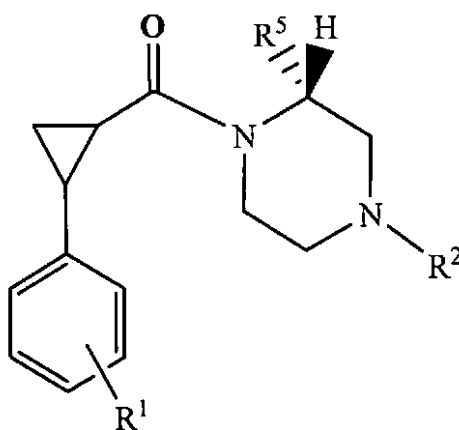
con la condición de que:

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



5 ii) fórmula IIIb no es cuando R^1 es $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H.

En otra realización adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IV o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IV o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IV

donde:

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

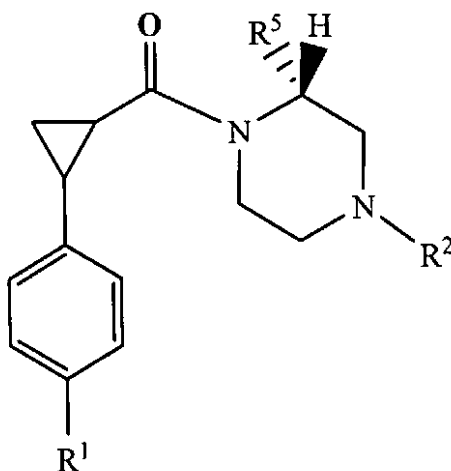
R^2 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^5 es alquilo C_1-C_3 ; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 , heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquil C_1-C_3 -(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquil C_1-C_3 -(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquilo C_1-C_3 y -alquil C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_3 ; y con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IVa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IVa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IVa

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

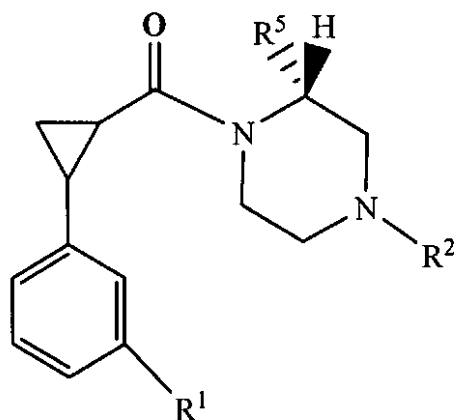
R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6
10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
15 seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

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

20 En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IVb o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula IVb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



IVb

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

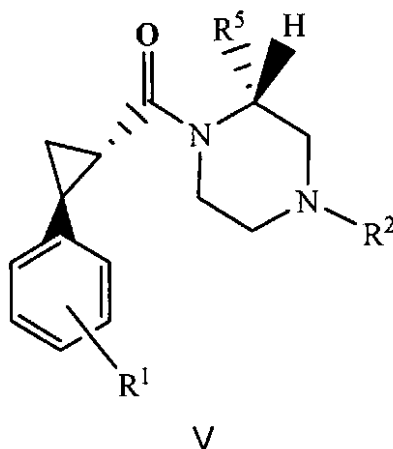
R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

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

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula V o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estas:



donde:

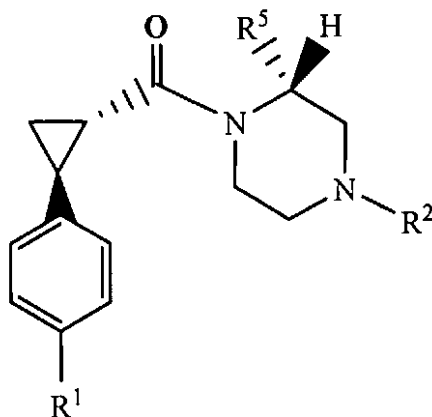
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Va o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estas:



Va

donde:

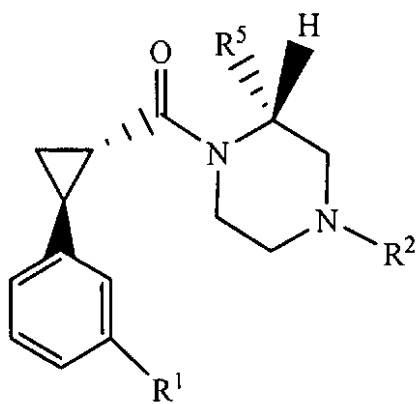
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Vb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:

**Vb**

donde:

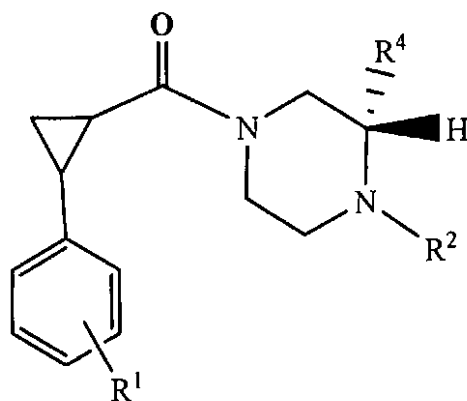
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VI o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula VI o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



VI

donde:

5 R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

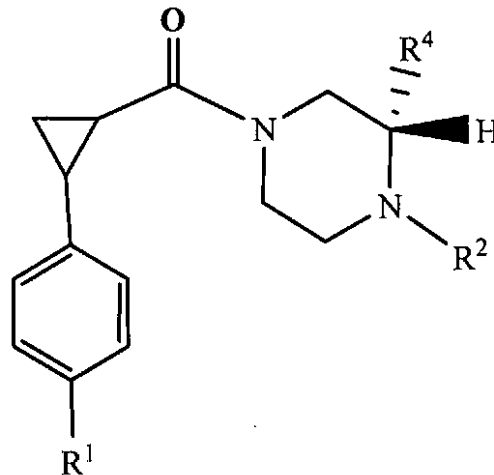
10 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
15 seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

20 con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales

farmacéuticamente aceptables de fórmula VIa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



VIa

5 donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

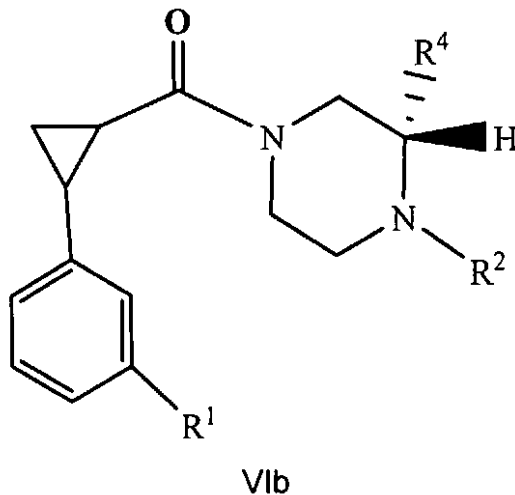
R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

10 R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
15 dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y
20 con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIb o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula VIb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

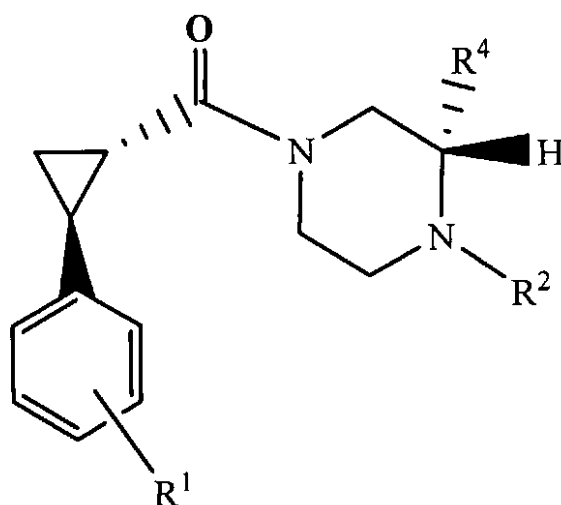
R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y con la condición de que:

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

5 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VII

donde:

10 R¹ es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

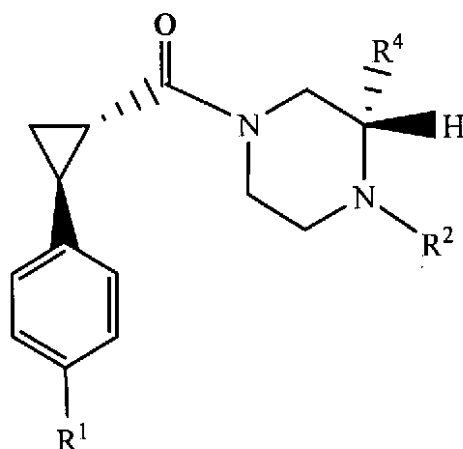
R² es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R⁴ es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

15 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R¹¹,
 20 R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo

seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de
5 fórmula VIIa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VIIa

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

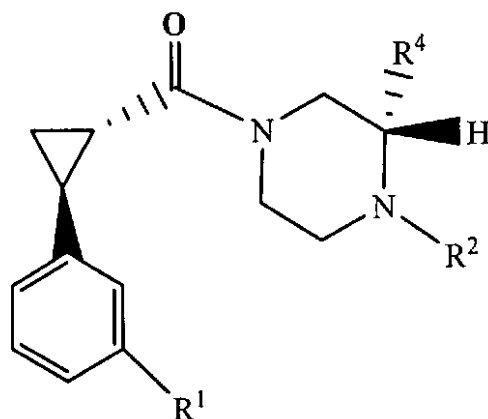
R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
15
20
seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIIb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VIIb

donde:

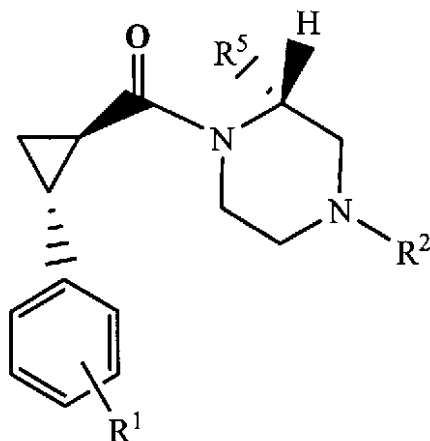
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otra realización adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VIII

donde:

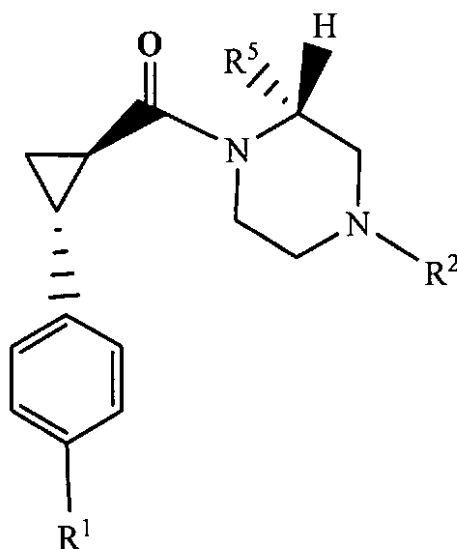
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIIIa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VIIIa

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -alquiloC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquiloC₁-C₆-hidroxi, -alquiloC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

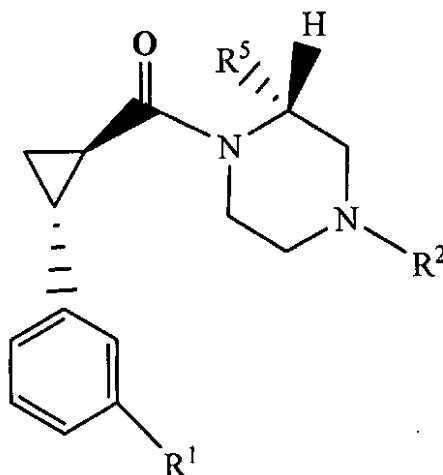
R² es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

R⁵ es alquiloC₁-C₃; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquiloC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquiloC₁-C₃-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquiloC₁-C₃-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIIIb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



VIIIb

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

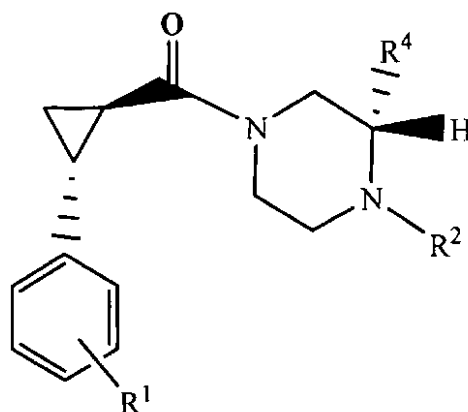
R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IX o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



IX

donde:

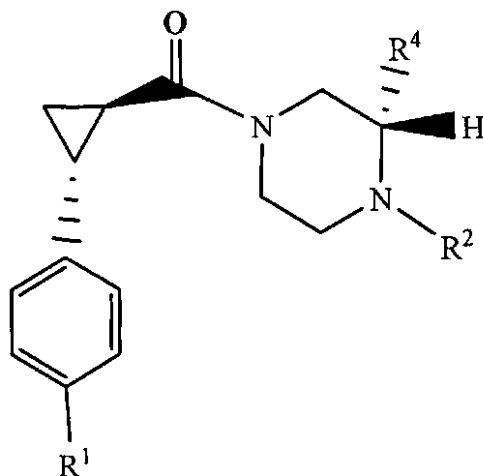
R¹ es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R² es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R⁴ es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



IXa

5 donde:

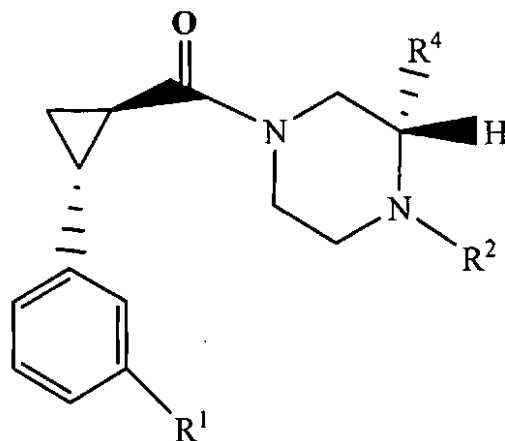
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

10 R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
20 dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula IXb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



IXb

5 donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquilC₁-C₆-hidroxi, -alquilC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

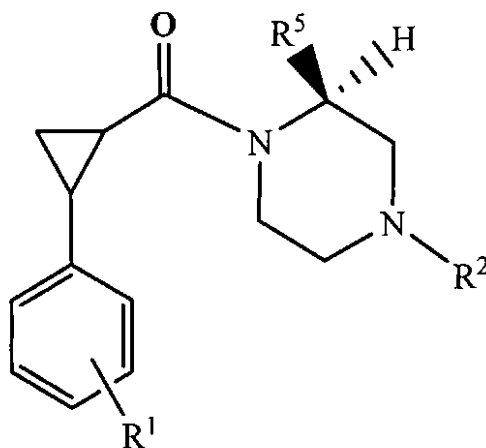
R² es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

10 R⁴ es alquiloC₁-C₃; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquilC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
15
20 dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquiloC₁-C₃ y -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃.

En otra realización adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula X o enantiómeros o diastereómeros de este o sales

farmacéuticamente aceptables de fórmula X o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



X

5 donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

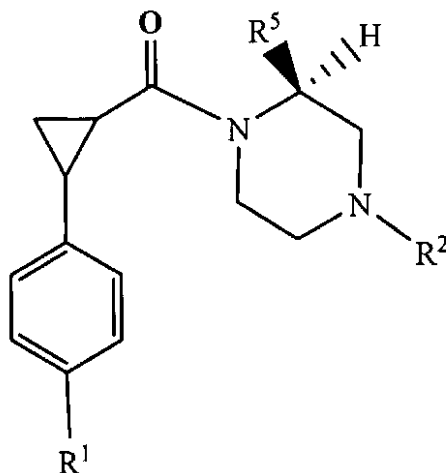
R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

10 R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
15 dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y
20 con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Xa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Xa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



Xa

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquilC₁-C₆-hidroxi, -alquilC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

R² es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

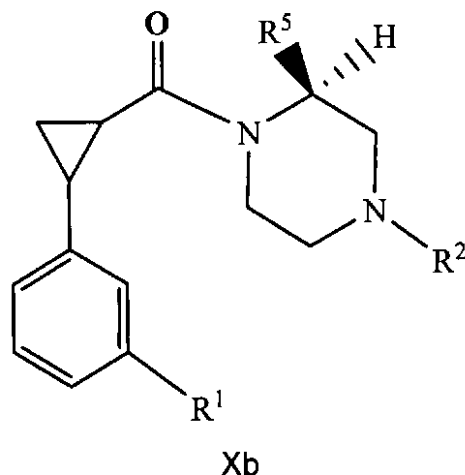
R⁵ es alquiloC₁-C₃; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquilC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y con la condición de que:

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

5 En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Xb o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula Xb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

15 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} ,

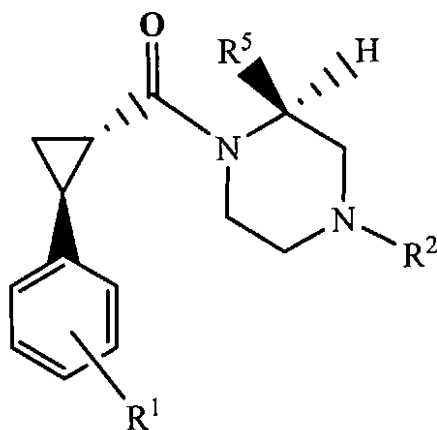
20

R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

5 con la condición de que:

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

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XI o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XI

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

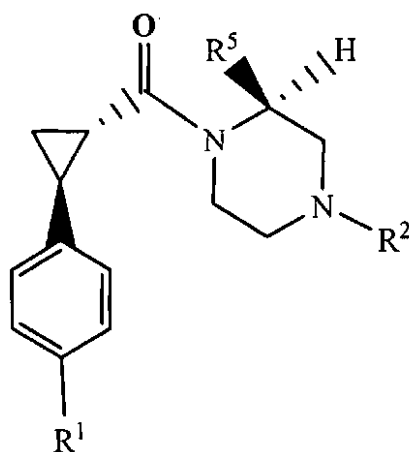
15 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} ,

R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

- 5 En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Xla o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



Xla

donde:

- 10 R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

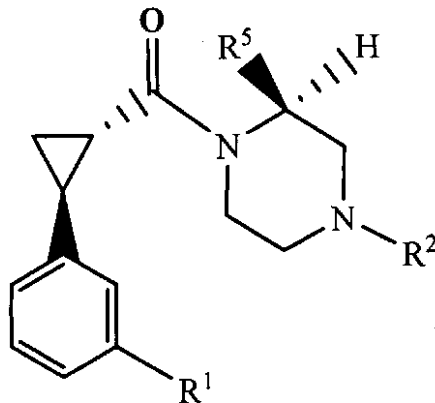
R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

- 15 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde
- 20

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula Xlb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



Xlb

donde:

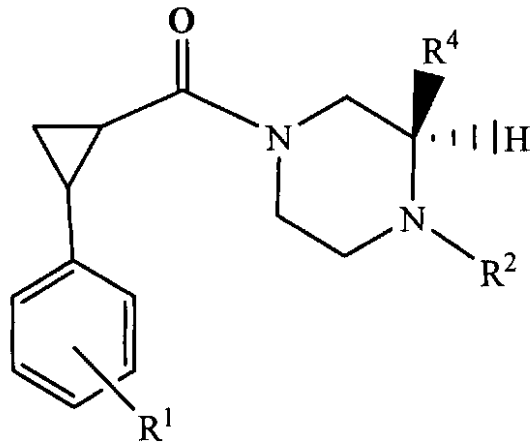
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XII o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula XII o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



XII

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -alquiloC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquiloC₁-C₆-hidroxi, -alquiloC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

R² es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

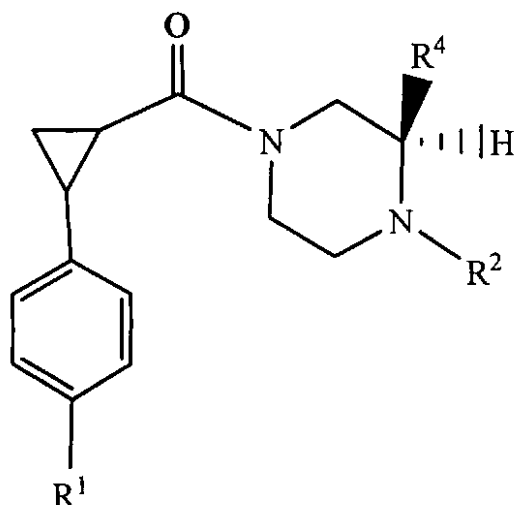
R⁴ es alquiloC₁-C₃; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquiloC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquiloC₁-C₃-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquiloC₁-C₃-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquiloC₁-C₃ y -alquiloC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃; y

con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIIa o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula XIIa o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



XIIa

donde:

10 R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

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

R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y

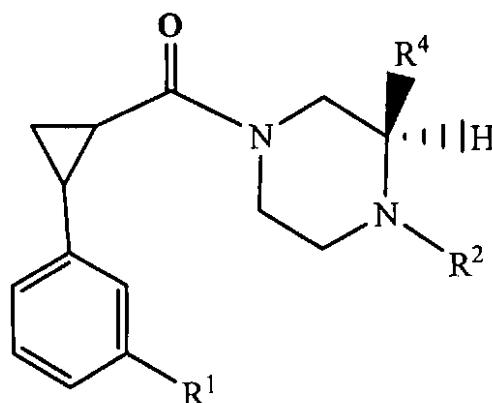
15 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo

seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

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

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIIb o enantiómeros o diastereómeros de este o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula XIIb o enantiómeros o diastereómeros de estas o mezclas de estos:



XIIb

donde:

- R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

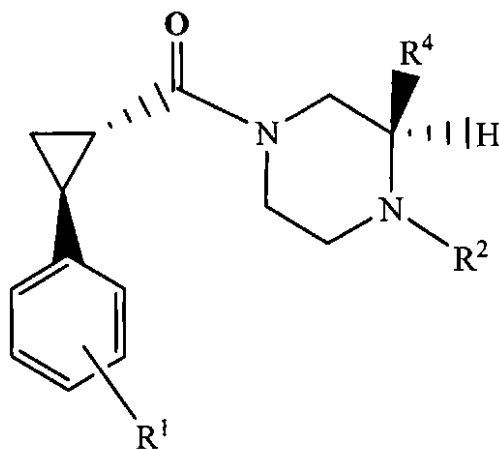
- R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que$

contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

con la condición de que:

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

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIII o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XIII

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

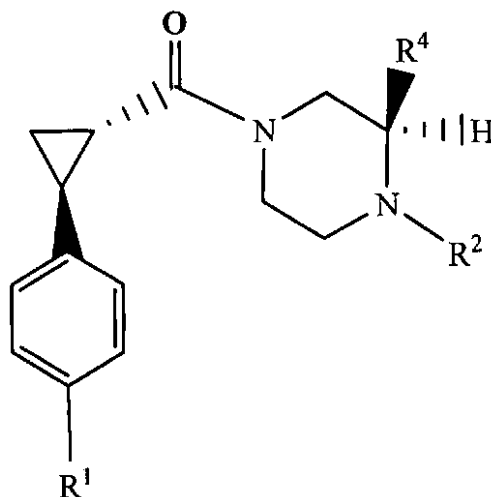
R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que$

contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un

5 sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIIIa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XIIIa

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

15 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

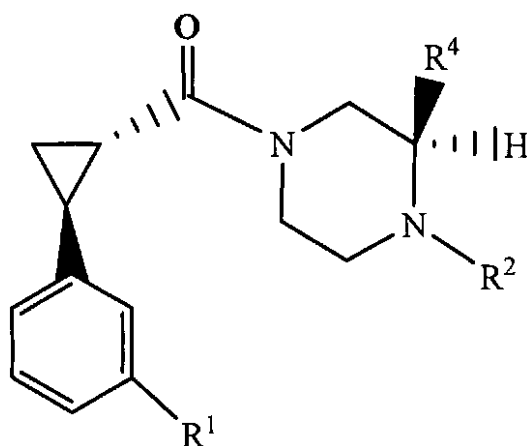
R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6

20 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que$

contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un

5 sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIIIb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XIIIb

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

15 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

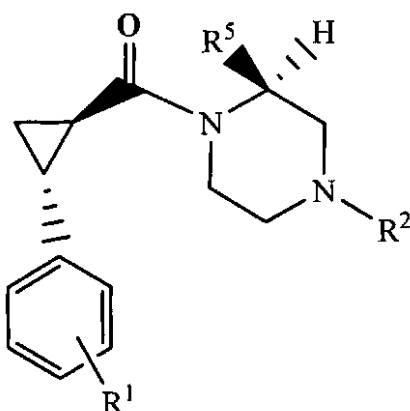
R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6

20 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} ,

R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

- 5 En otra realización adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIV o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XIV

- 10 donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

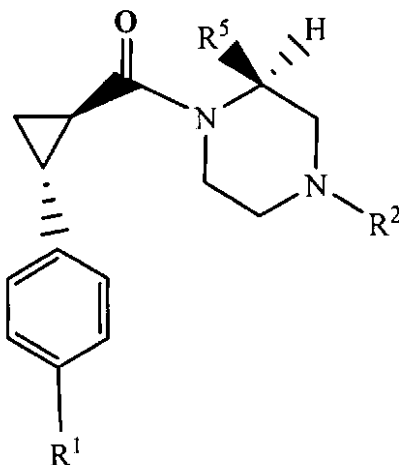
R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

- 15 R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

- R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
- 20

seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIVa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XIVa

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

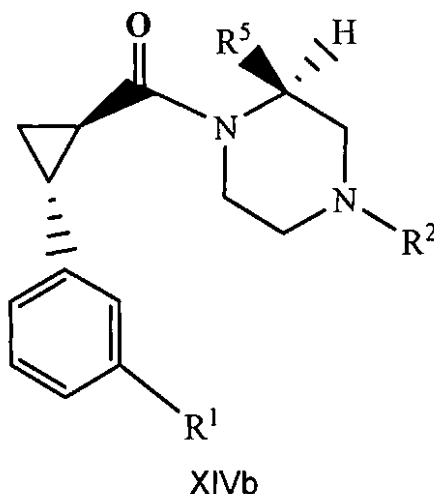
R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo

seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XIVb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:

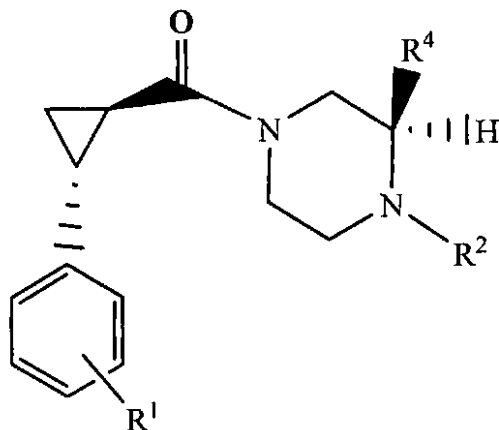


donde:

- 10 R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;
- R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;
- R^5 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y
- 15 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
- 20 seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde

dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XV o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XV

donde:

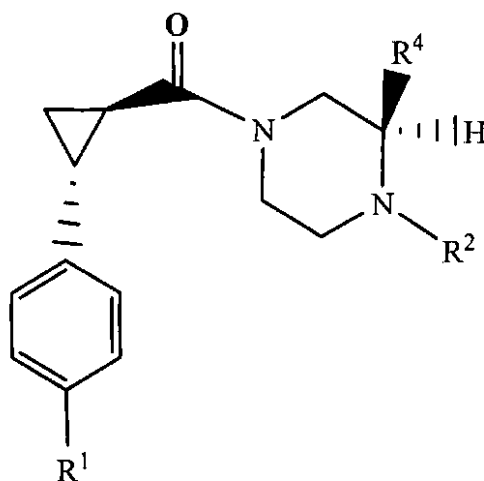
R¹ es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

R² es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R⁴ es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.

En otro aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVa o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XVa

donde:

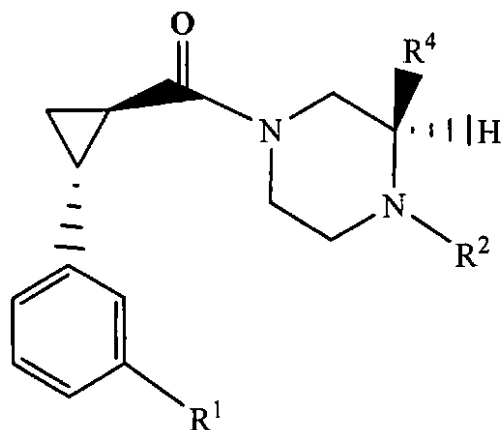
R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, heterociclo, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno;

10 R^2 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$ o $\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_6$;

R^4 es $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$; y

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3\text{-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N)}$, haloalquilo o R^{11} , R^{12} y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo
15 seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$.
20

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVb o sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos:



XVb

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquilC₁-C₆-hidroxi, -alquilC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

R² es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

R⁴ es alquiloC₁-C₃; y

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H, -alquiloC₁-C₆, -alquilC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -alquilC₁-C₃-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo o R¹¹, R¹² y el N al que están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre -alquiloC₁-C₃ y -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃.

En otra realización, R^1 es arilo, heteroarilo, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-hidroxi}$, $-\text{alquilC}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, ciano, haloalquilo, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, alcoxi o halógeno.

En una realización adicional, R^1 es $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$.

5 En otra realización adicional, R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En otra realización adicional, R^2 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

En una realización adicional, R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización adicional, R^2 es isopropilo o ciclobutilo.

En otra realización adicional, R^3 es H o metilo.

10 En otra realización adicional, R^3 es H.

En otra realización adicional, R^3 es metilo.

En otra realización adicional, R^4 es H o metilo.

En otra realización adicional, R^4 es H.

En otra realización adicional, R^4 es metilo.

15 En otra realización adicional, R^5 es H, metilo o etilo.

En otra realización adicional, R^5 es H.

En otra realización adicional, R^5 es metilo.

En otra realización adicional, R^5 es etilo.

En otra realización adicional, R^6 es H o metilo.

20 En otra realización adicional, R^6 es H.

En una realización adicional, R^6 es metilo.

En otra realización adicional, R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} son cada uno independientemente H.

25 Otra realización adicional se refiere a al menos un compuesto seleccionado entre:

4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla

30

- diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla
- 5 diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla
- 10 diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla
- 15 diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla
- 20 diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,
- 25 isómero 2; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-
- 30 carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-

metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2; 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; 4-
 10 {(1S, 2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil}-benzamida; y 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica; y sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos.

Otra realización se refiere a al menos un compuesto seleccionado entre:
 15 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-
 20 (trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1;
 25 3-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-Ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida; y 3-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1; y sales farmacéuticamente aceptables de este o mezclas de estos.

30

Si los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención podrán existir 1) en formas enantioméricas o diastereoméricas (y aislarse como dichas formas) y/o 2) como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, diastereómeros o racematos posibles o mezclas de los mismos, de los compuestos de las fórmulas aquí descritas. Las formas ópticamente activas de los compuestos de la invención podrán prepararse, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos en la presente a continuación.

También se entenderá que ciertos compuestos de la invención podrán existir en formas solvatadas, como por ejemplo hidratadas, como también en formas no solvatadas. Asimismo se entenderá que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas de los compuestos de las fórmulas aquí descritas que tienen la actividad mencionada en la presente a continuación.

Los compuestos de las fórmulas descritas en la presente pueden además formar sales. Como resultado, cuando se hace referencia a un compuesto de las fórmulas descritas en la presente, dicha referencia incluye, al menos que se indique lo contrario, a las sales de estos. En una realización, los compuestos de las fórmulas aquí descritas forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los compuestos de las fórmulas aquí descritas forman sales que pueden, por ejemplo, utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de las fórmulas aquí descritas.

Generalmente, es posible obtener sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de conformidad con las fórmulas aquí descritas mediante el uso de procedimientos estándar conocidos en la técnica. Dichos procedimientos estándar incluyen, sin restricción, por ejemplo, la reacción de un compuesto lo suficientemente básico, como por ejemplo una alquiloamina con un ácido adecuado como, por ejemplo, HCl o ácido acético, para dar un

anión fisiológicamente aceptable. También será posible preparar la sal del metal alcalino correspondiente (como de sodio, potasio o litio) o de un metal alcalinotérreo (como el calcio) tratando un compuesto de conformidad con las fórmulas aquí descritas, que tengan un protón ácido adecuado como, por ejemplo, un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (como por ejemplo un etóxido o metóxido), o una amina orgánica básica adecuada (como por ejemplo una colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

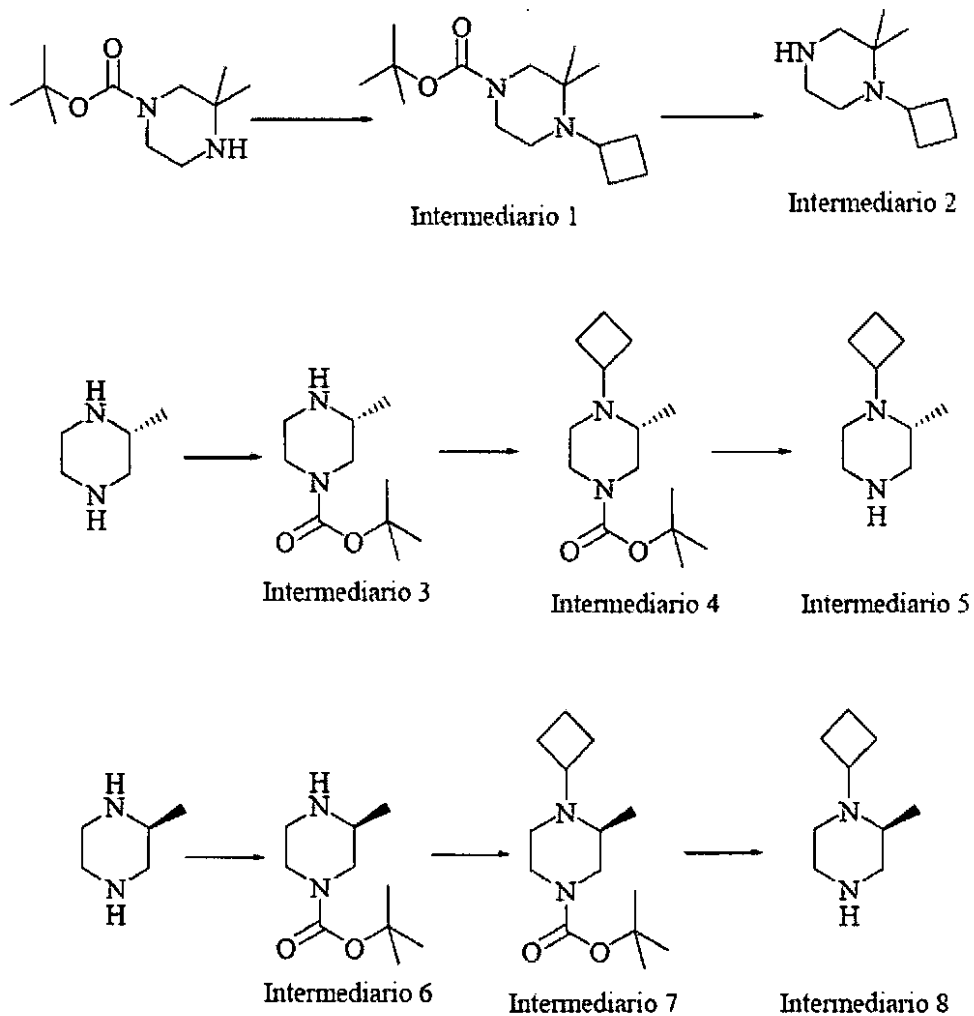
10 En una realización, un compuesto de conformidad con las fórmulas descritas en la presente podrá convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta, especialmente, una sal de adición de ácido como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metansulfonato y *p*-toluensulfonato.

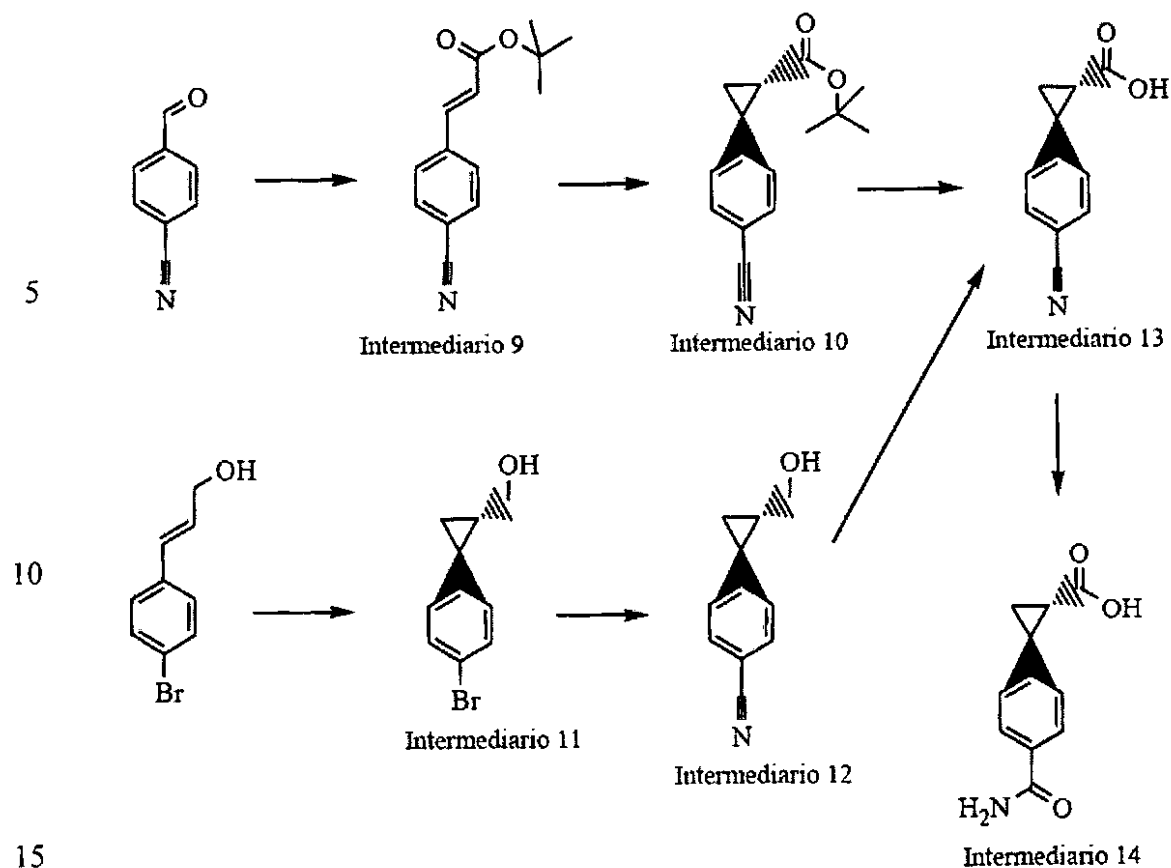
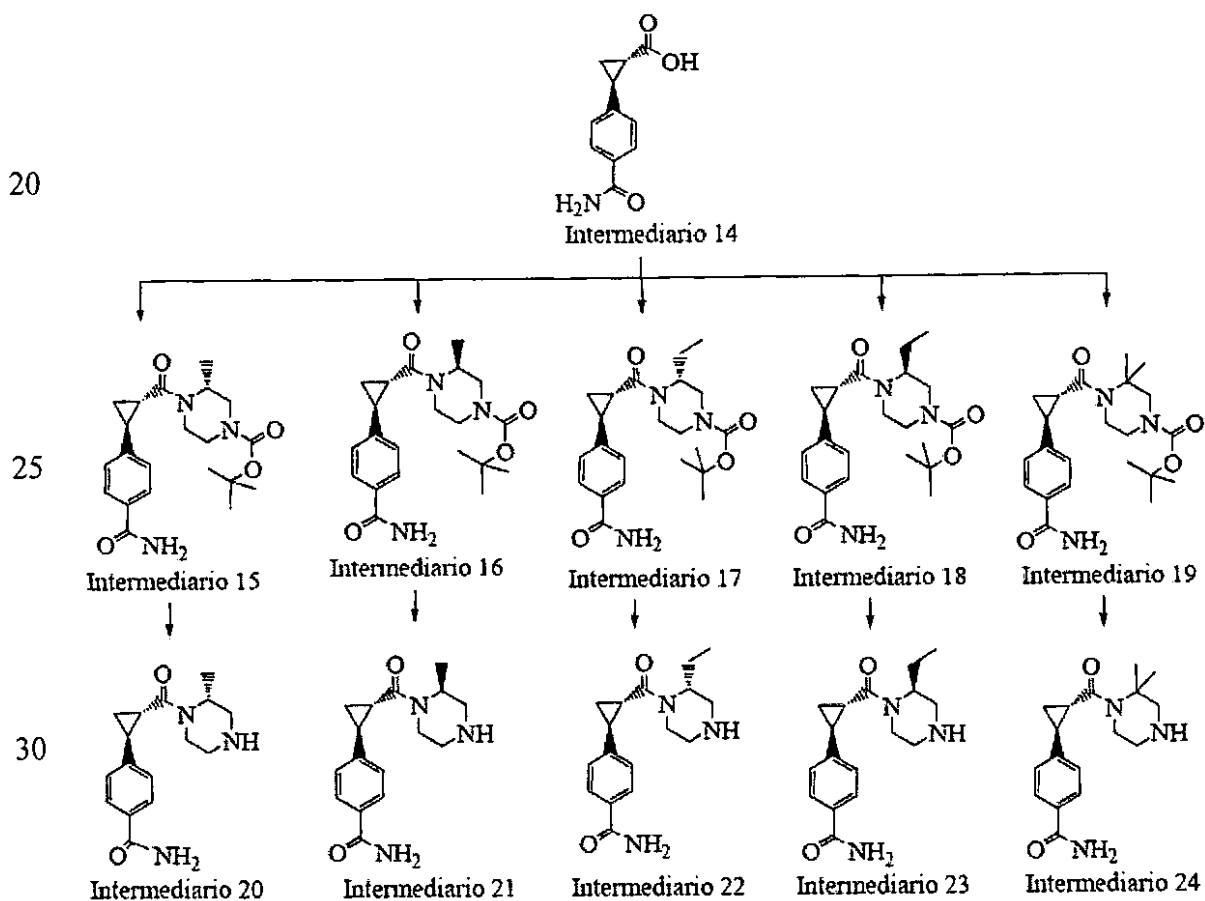
15 En general, es posible preparar los compuestos de las fórmulas descritas en la presente de conformidad con los siguientes Esquemas y con el conocimiento general del experto en la técnica y/o de conformidad con los métodos presentados en los Ejemplos a continuación. Los solventes, temperaturas, presiones u otras condiciones de reacción podrán seleccionarse fácilmente por el químico versado en la técnica. Los materiales de partida se encuentran disponibles a nivel comercial o son fáciles de preparar por el entendido en la materia. Es posible utilizar técnicas de química combinatoria para la preparación de los compuestos, por ejemplo, en el caso en que los intermediarios posean grupos adecuados para dichas técnicas:

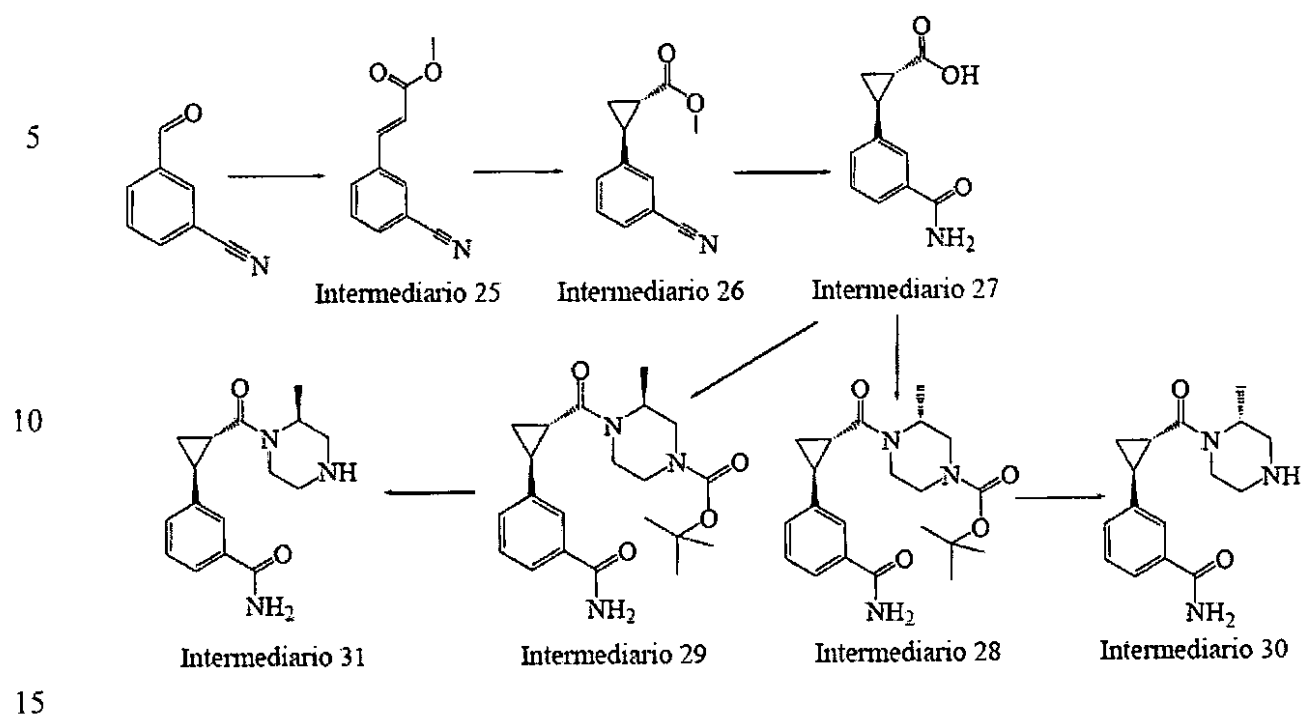
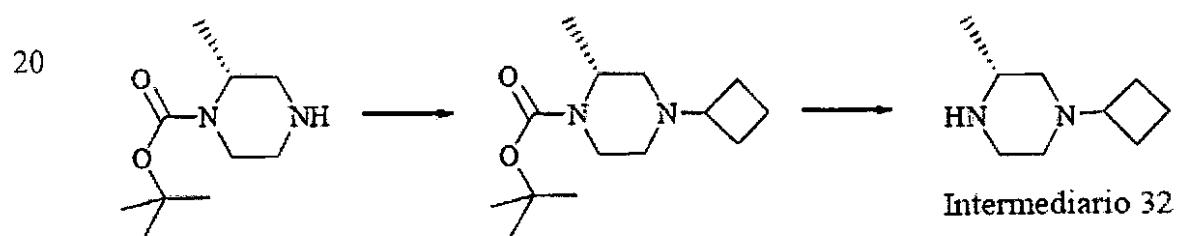
25 La expresión "grupo protector amino" refiere a fracciones reconocidas en la técnica capaces de unirse a un grupo amino de manera tal de evitar que el grupo amino participe en reacciones que ocurren en otros lugares de la molécula a la cual el grupo amino está unido. Dentro de los grupos protectores amino aceptables, se incluyen de modo no excluyente, por ejemplo, los grupos protectores amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2^a

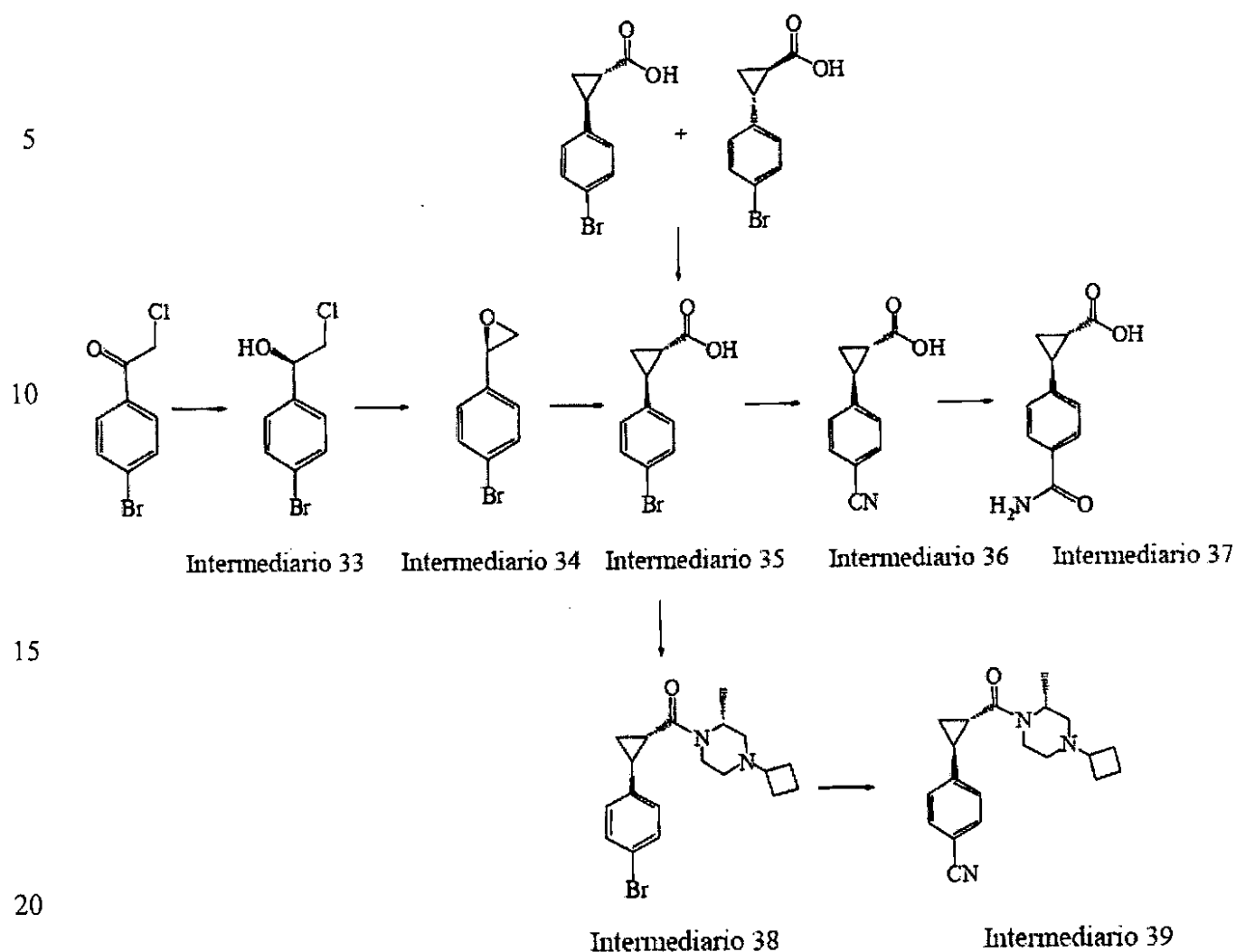
30

edición, John Wiley & Sons, 1981. El grupo protector amino podrá ser, por ejemplo, un grupo protector de tipo uretano (también conocido como grupo protector carbamato), que incluye, sin restricción, por ejemplo, grupos ariloalquiloxycarbonilo como, por ejemplo, grupos benciloxycarbonilo y alcóxicarbonilo como, por ejemplo, metoxycarbonilo y terc-butoxicarbonilo. Típicamente el grupo protector amino es terc-butoxicarbonilo.

Esquema 1

Esquema 2**Esquema 3**

Esquema 4**Esquema 5**

Esquema 6

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de la histamina es beneficiosa, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que requiera dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas, o diastereómeros o enantiómeros de estas, o sales farmacéuticamente aceptables de dicha fórmula, o diastereómeros o enantiómeros de estas, o mezclas de estos.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá utilizarse para tratar una amplia gama de trastornos o afecciones en los cuales la interacción con el receptor H3 de la histamina es beneficiosa. Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí
5 descrita podrá, por ejemplo, ser útil para tratar enfermedades del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, aparato cardiovascular, aparato pulmonar, aparato gastrointestinal o sistema endocrino.

En una realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula descrita en la presente modula al menos un receptor H3 de
10 la histamina.

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

15 En una realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula descrita en la presente es un agonista inverso de al menos un receptor H3 de la histamina.

En otra realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula descrita en la presente es un antagonista de al menos un
20 receptor H3 de la histamina.

En otra realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula descrita en la presente es un antagonista de al menos un receptor H3 de la histamina.

Aún en otra realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula descrita en la presente es un antagonista de al menos un
25 receptor H3 de la histamina.

Otra realización proporciona un método para tratar un trastorno en el cual la modulación de la función de al menos un receptor H3 de la histamina es beneficiosa y consiste en administrar a un animal de sangre caliente que
30 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos

un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Aún en otra realización, al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá utilizarse como medicamento.

- 5 Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá ser útil para tratar al menos una enfermedad autoinmune. Dentro de los ejemplos de enfermedades autoinmunes se incluyen, sin restricción, por ejemplo artritis, injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, enfermedad del
- 10 tejido conjuntivo, varias alergias, tumores y virus.

- Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá ser útil para tratar al menos un trastorno psiquiátrico. Dentro de los ejemplos de trastornos psiquiátricos se incluyen, sin restricción, por ejemplo trastornos psicóticos y esquizofrénicos,
- 15 como psicosis esquizoafectiva marginal, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido y trastornos psicóticos debidos a una enfermedad general; demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad, como por ejemplo trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin historia de trastornos de pánico, fobia
- 20 específica, fobia social, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno por estrés, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad generalizada debido a enfermedad; trastornos del estado de ánimo como, por ejemplo, a) trastornos depresivos (incluidos sin restricción, por ejemplo, trastornos depresivos
- 25 mayores y distimia), b) depresión bipolar y/o manía bipolar como, por ejemplo, bipolar I (que incluye, sin restricción, aquella con episodios maníacos, depresivos o mixtos) y bipolar II, c) trastornos ciclotímicos y d) trastornos del estado de ánimo debido a una enfermedad; trastornos del sueño como, por ejemplo, narcolepsia; trastornos diagnosticados por primera vez en la lactancia,
- 30 infancia o adolescencia dentro de los cuales se incluyen, a modo de ejemplo,

retardo mental, síndrome de Down, trastornos de aprendizaje, trastornos motrices, trastornos de la comunicación, trastorno generalizado del desarrollo, déficit de atención y trastornos de conducta disruptiva, trastornos de ingestión y alimentación en la lactancia y primera infancia, trastornos del tic y trastornos de
5 eliminación; trastornos relacionados con el uso de sustancias dentro de las que se incluyen, sin restricción, dependencia de sustancias químicas, abuso de sustancias, intoxicación con sustancias, abstinencia de sustancias, trastornos relacionados con el consumo de alcohol, trastornos relacionados con el consumo de anfetaminas (o productos similares a las anfetaminas), trastornos
10 relacionados con el consumo de cafeína, trastornos relacionados con el consumo de Cannabis, trastornos relacionados con el consumo de cocaína, trastornos relacionados con el consumo de alucinógenos, trastornos relacionados con el consumo de inhalantes, trastornos relacionados con el consumo de nicotina, trastornos relacionados con el consumo de opioides,
15 trastornos relacionados con el consumo de fenciclidina (o productos similares a la fenciclidina) y trastornos relacionados con el consumo de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; déficit de atención y trastornos de conducta disruptiva; desórdenes alimentarios como, por ejemplo, obesidad; trastornos de la personalidad dentro de los cuales se incluyen, sin restricción, por ejemplo
20 trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva; trastorno del control de los impulsos; trastorno del tic, incluyendo, sin restricción, trastorno de Tourette, trastorno crónico de tic motor o vocal y trastorno de tic transitorio.

Al menos uno de los trastornos psiquiátricos mencionados anteriormente está definido, por ejemplo, por la Asociación de Psiquiatría Estadounidense:
25 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición, revisión del texto, Washington, DC, Asociación de Psiquiatría Estadounidense, 2000.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá ser útil i) para tratar la obesidad o el sobrepeso (por ejemplo, fomentando la pérdida de peso y el mantenimiento de dicha pérdida),
30 trastornos alimentarios (por ejemplo, por atracones, anorexia, bulimia y

compulsivos), y/o deseos irrefrenables de consumir determinados productos (antojos) (en caso de uso de fármacos, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente o elemento alimenticio no esencial); ii) para evitar un aumento de peso (aumento de peso inducido por medicamentos o posterior a dejar de fumar); y/o iii) como modulador del apetito y/o de la sensación de saciedad.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá ser adecuado para tratar la obesidad mediante la reducción del apetito y el peso corporal y/o manteniendo la reducción del peso y evitando el efecto rebote.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá utilizarse para evitar o revertir el aumento de peso inducido por el uso de medicamentos, por ejemplo, aumento de peso causado por tratamientos antipsicóticos (neurolépticos) y/o el aumento de peso asociado al hecho de dejar de fumar.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá ser útil para tratar al menos un trastorno neurodegenerativo. Dentro de los ejemplos de trastornos neurodegenerativos se incluyen, sin restricción, mal de Alzheimer (AD); demencia, que incluye, sin restricción, mal de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, mal de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de la motoneurona (MND), demencia frontotemporal con parkinsonismo (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, lesión cerebral traumática [(TBI) y demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades de prión; déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia (CDS), deterioro cognitivo suave (MCI), deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), deterioro cognitivo asociado a la edad (ARCD) y trastorno cognitivo sin demencia (CIND), esclerosis múltiple, mal de Parkinson (PD); parkinsonismo

postencefálico; enfermedad de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades de la motoneurona (MND), atrofia multisistémica (MSA); degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

Al menos un compuesto de conformidad con las fórmulas descritas en la presente podrá resultar útil para tratar al menos un trastorno neuroinflamatorio, dentro de los cuales se incluye, sin restricción, por ejemplo, esclerosis múltiple (MS), que incluye, sin restricción, esclerosis múltiple de recaída-remisión (RRMS), esclerosis múltiple secundaria progresiva (SPMS) y esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS), mal de Parkinson, atrofia multisistémica (MSA), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá ser útil para tratar al menos el déficit de atención y trastornos de conducta disruptiva. Dentro de los ejemplos de trastornos de déficit de atención y de conducta disruptiva se incluyen, sin restricción, por ejemplo, el trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastornos afectivos.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita podrá ser útil para tratar el dolor, trastornos dolorosos agudos y crónicos dentro de los que se incluyen, sin restricción, dolor generalizado, dolor localizado, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor central, dolor neuropático central y periférico, dolor neurogénico central y periférico, neuralgia central y periférica, lumbalgia, dolor posquirúrgico, dolor visceral y dolor pélvico, alodinia, anestesia dolorosa, causalgia, disestesia, fibromialgia, hipoalgesia, hiperestesia, hiperpatía, dolor isquémico, dolor ciático, dolor asociado a la cistitis, dentro de los cuales se incluye, sin restricción, cistitis intersticial, dolor

asociado a la esclerosis múltiple, dolor asociado a la artritis, dolor asociado a la osteoartritis, dolor asociado a la artritis reumatoide y dolor asociado al cáncer.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula de las aquí descritas podrá utilizarse para fabricar un medicamento para el
5 tratamiento de al menos una enfermedad autoinmune, un trastorno psiquiátrico o de obesidad, un desorden alimentario, trastornos provocados por deseos irrefrenables de consumir ciertos productos (antojos), trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios, trastornos de déficit de atención y de conducta disruptiva y/o trastornos dolorosos como los descritos anteriormente.

10 Por ejemplo, en una realización al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula de las aquí descritas podrá utilizarse para fabricar un medicamento para el tratamiento de al menos una enfermedad autoinmune, un trastorno psiquiátrico, un trastorno de obesidad, un desorden alimentario, un trastorno provocado por deseos irrefrenables de consumir ciertos productos
15 (antojos), un trastorno neurodegenerativo, neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y de conducta disruptiva y/o un trastorno doloroso como los descritos anteriormente.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá utilizarse para la fabricación de un
20 medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y mal de Alzheimer.

Por ejemplo, en una realización, al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I podrá utilizarse en la fabricación de un medicamento para el
25 tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, obesidad, dolor y mal de Alzheimer.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá utilizarse en el tratamiento de al menos
30 un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia,

narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.

Por ejemplo una realización proporciona al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I para el tratamiento de al menos un trastorno
5 seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.

Al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá utilizarse en el tratamiento de al menos
10 un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia y mal de Alzheimer.

Por ejemplo una realización proporciona al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia y mal de
15 Alzheimer.

Otro aspecto proporciona un método para tratar al menos una enfermedad autoinmune, trastorno psiquiátrico o de obesidad, desorden alimentario, trastorno provocado por deseos irrefrenables de consumir determinados productos (antojos), trastorno neurodegenerativo,
20 neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y de conducta disruptiva y/o trastorno doloroso en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al antemencionado animal que requiera de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar al menos una enfermedad autoinmune, trastorno psiquiátrico o de obesidad, desorden alimentario, trastorno provocado por deseos irrefrenables de consumir ciertos productos (antojos), trastorno neurodegenerativo, neuroinflamatorio, trastorno de déficit de atención y de conducta disruptiva y/o trastorno doloroso en un
30 animal de sangre caliente, que comprende administrar al antemencionado

animal que requiera de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Aún otro aspecto proporciona un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar el déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar el déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar la obesidad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar la obesidad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar la narcolepsia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar la narcolepsia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Otro aspecto proporciona un método para tratar el mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar el mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Otro aspecto proporciona un método para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

Otro aspecto proporciona un método para tratar un trastorno doloroso en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas.

Por ejemplo, una realización proporciona un método para tratar un trastorno doloroso en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I.

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

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

Otro aspecto proporciona el uso de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente en terapia.

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

Aún otra realización proporciona el uso de un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente en la fabricación de un medicamento para utilizarse en terapia.

Como se utiliza en la presente, el término "terapia" incluye además a la "profilaxis" a menos que se especifique lo contrario.

Aún en otra realización un compuesto de conformidad con al menos una fórmula aquí descrita, o una composición farmacéutica o formulación que
5 consta de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá administrarse concurrente, simultánea, consecutiva o individualmente con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado entre los siguientes:

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

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

(iii) ansiolíticos como, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas y barbitúricos como, por ejemplo, adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, estazolam, fenobam,
30 flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam,

meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, suriclona, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;

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

- 10 (v) tratamientos contra el mal de Alzheimer como, por ejemplo, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;

- 15 (vi) tratamientos contra el mal de Parkinson y agentes para el tratamiento de síntomas extrapiramidales como, por ejemplo, levodopa, carbidopa, amantadina, pramipexol, ropinirol, pergolida, cabergolina, apomorfina, bromocriptina, inhibidores de la MAOB (como selegina y rasagilina), inhibidores de la COMT (como. entacapona y tolcapona), inhibidores de alfa-2, anticolinérgicos (como benztropina, biperideno, orfenadrina, prociclidina y trihexifenidilo), inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la
20 dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;

- (vii) tratamientos contra la migraña como, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolid, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan y equivalentes e isómeros
25 farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;

- (viii) terapias contra accidentes cerebrovasculares como, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos
30 de los mismos;

- (ix) terapias contra la incontinencia urinaria como, por ejemplo, darafenacina, diciclomina, falvoxato, imipramina, desipramina, oxibutinina, propiverina, propanteditina, robalzotan, solifenacina, alfazosina, doxazosina, terazosina, tolterodina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;
- (x) tratamientos contra el dolor neuropático como, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregabina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;
- (xi) terapias contra el dolor nociceptivo como, por ejemplo, celecoxib, codeína, diclofenac, etoricoxib, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levopropilacetil-metadol, loxoprofeno, lumiracoxib, meperidina, metadona, morfina, naproxen, oxicodona, paracetamol, propoxifeno, rofecoxib, sufentanilo, valdecoxib y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;
- (xii) tratamientos contra el insomnio y sedante-hipnóticos como, por ejemplo, agomelatina, allobarbitol, alonimid, amobarbitol, benzocetamina, butobarbitol, capurida, hidrato de cloral, clonazepam, clorazepato, cloperidona, clonitazem, dexclonitazem, estazolam, eszopiclona, etclonitazem, etomidato, flurazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclonitazem, melatonina, meflobarbitol, metacualona, midazolam, midazolam, nisobamato, pagoclon, pentobarbitol, perlapina, fenobarbitol, propofol, quazepam, ramelteon, roletamida, suproclon, temazepam, triazolam, triclofos, secobarbitol, zaleplon, zolpidem, zopiclona y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;
- (xiii) estabilizadores del humor, como por ejemplo carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, oxycarbamazepina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos;
- (xiv) tratamientos contra la obesidad como, por ejemplo, fármacos antiobesidad que afecten al gasto energético, la glicólisis, la neoglucogénesis,

la glucogenólisis, la lipólisis, la lipogénesis, la absorción de grasas, su almacenamiento y su excreción, los mecanismos de hambre, saciedad y antojos, el apetito y la motivación, la ingesta de alimentos o la motilidad gastrointestinal; dietas muy bajas en calorías (VLCD) y dietas hipocalóricas (LCD);

- (xv) agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos asociados a la obesidad como, por ejemplo, fármacos con biguanida, insulina (análogos de insulina sintética) y antihiperglicémicos orales (los cuales están divididos en reguladores prandiales de la glucosa e inhibidores de la alfa-glucosidasa),
- 10 agentes moduladores de PPAR, como por ejemplo agonistas de PPAR alfa y/o gama; sulfonilureas; agentes reductores del colesterol como, por ejemplo, inhibidores de la reductasa HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutarilo coenzima A reductasa); un inhibidor del sistema de transporte ileal de los ácidos biliares (inhibidor IBAT); una resina de unión de los ácidos biliares; un agente
- 15 secuestrante de los ácidos biliares como, por ejemplo, colestipol, colestiramina o colestagel; un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT); un antagonista de la absorción del colesterol; un inhibidor de la proteína de transporte microsómico (MTP); un derivado del ácido nicotínico, incluidos productos de liberación lenta y combinados; un compuesto de
- 20 fitosterol; probucol; un anticoagulante; un ácido graso omega-3; una terapia contra la obesidad como, por ejemplo, sibutramina, fentermina, orlistat, bupropión, efedrina y tiroxina; un antihipertensivo, como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador
- 25 alfa-adrenérgico, un bloqueador beta-adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador de receptor de tipo 1 (AT-1), un salurético, un diurético y un vasodilatador; un modulador de la hormona concentradora de la melanina (MCH); un modulador del receptor para el neuropéptido Y (NPY); un modulador
- 30 del receptor de orexina, un modulador de la enzima proteína quinasa

dependiente de fosfoinositida (PDK); moduladores de receptores nucleares, como por ejemplo LXR, FXR, RXR, GR, $ERR\alpha$, β , $PPAR\alpha$, β , γ y ROR α , un agente modulador de la transmisión de la monoamina, por ejemplo un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina (NARI), un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAOI), un agente antidepresivo tricíclico (TCA), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NaSSA); un modulador del receptor de la serotonina; un modulador de leptina / del receptor de leptina; un modulador de ghrelin / del receptor de ghrelin; un inhibidor de la enzima Dipeptidil-Peptidasa IV (DPP-IV) y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos, metabolitos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

(xvi) agentes para tratar trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), como por ejemplo anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, metilfenidato, dexmethilfenidato, modafinilo y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos; y

(xvii) agentes utilizados para tratar trastornos asociados al abuso de sustancias, dependencia y abstinencia como, por ejemplo, terapias de reemplazo de nicotina (por ejemplo, gomas de mascar, parches y aerosoles nasales); agonistas del receptor nicotínico, agonistas parciales y antagonistas, (por ejemplo, vareniclina); acomprosato, bupropión, clonidina, disulfiram, metadona, naloxona, naltrexona y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de los mismos.

25 Cuando se utilizan en combinación con al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula de las aquí descritas, los otros compuestos farmacéuticamente activos mencionados anteriormente pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o de la forma que determine el experto en la técnica.

Los compuestos de conformidad con la fórmula aquí descrita podrán administrarse mediante cualesquiera medios adecuados para la afección que se desea tratar, los cuales dependerán de la cantidad de compuesto de conformidad con la fórmula descrita en la presente que se administrará.

- 5 Los compuestos de conformidad con la fórmula descrita en la presente podrán administrarse como una composición farmacéutica convencional mediante cualquier vía, dentro de las que se incluye, sin restricción, la administración oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, epidural, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, intratecal, intracerebroventricular y
10 mediante inyección en las articulaciones.

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

- Una "cantidad efectiva" de un compuesto de conformidad con la fórmula aquí descrita podrá ser determinada por una persona que conozca la técnica, e
15 incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de entre 0,05 y hasta aproximadamente 300 mg/kg/día, preferiblemente de menos de 200 mg/kg/día, en una única dosis o como dosis individuales divididas. Las cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano adulto van de 1 a 100 (por ejemplo 15) mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que
20 puede administrarse en una única dosis o como dosis individuales divididas, de 1 a 4 veces por día.

- El nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para un individuo en particular, sin embargo, podrían variar y generalmente dependen de varios factores dentro de los cuales se incluye, sin restricción, la
25 biodisponibilidad de los compuestos de conformidad con la fórmula descrita en la presente en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del o de los compuestos de conformidad con la fórmula aquí descrita; la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del individuo, modo y hora de administración; velocidad de excreción;
30 combinación de fármacos y gravedad de la afección particular.

Un aspecto proporciona una composición farmacéutica que consiste en al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Por ejemplo, una realización proporciona una composición farmacéutica que consiste en al menos un compuesto de acuerdo la fórmula I y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- Otra realización proporciona un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, 10 obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal mencionado que necesite dicho tratamiento, una composición farmacéutica que consta de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas y al menos un 15 vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Dentro de las composiciones farmacéuticas sólidas aceptables se incluyen, sin restricción, por ejemplo polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, grageas y supositorios.

- En una composición farmacéutica sólida, dentro de los vehículos 20 farmacéuticamente aceptables se incluyen, sin restricción, al menos un sólido, al menos un líquido y mezclas de los mismos. El vehículo sólido puede además ser un diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, material encapsulante y/o agente desintegrante de comprimidos. Dentro de los vehículos adecuados se incluyen, sin restricción, 25 carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con punto de fusión bajo, manteca de cacao y mezclas de estos.

- Por ejemplo es posible preparar un polvo mediante la mezcla de un sólido finamente dividido con al menos un compuesto finamente dividido de al 30 menos una de las fórmulas aquí descritas.

Es posible preparar un comprimido, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente en proporciones adecuadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable con las propiedades aglutinantes necesarias y compactando la mezcla has obtener la
5 forma y el tamaño deseados.

Es posible preparar un supositorio, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas aquí descritas con al menos un excipiente no irritante adecuado que sea líquido a temperatura rectal pero sólido a temperaturas inferiores a la rectal, donde el excipiente no irritante
10 primero se derrite y al menos un compuesto de conformidad con al menos una fórmula de las descritas en la presente es dispersado allí. La mezcla líquida homogénea se vierte luego en moldes de tamaño conveniente y se la deja enfriar y solidificar. Dentro de los excipientes no irritantes de ejemplo se incluyen, sin restricción, manteca de cacao, gelatina de glicerina, aceites
15 vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos.

Dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas aceptables se incluyen, sin restricción, soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo las soluciones de agua estéril o agua y propilenglicol de al menos un
20 compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente son composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral. También es posible que las composiciones líquidas estén formuladas en solución dentro de una solución acuosa de polietilenglicol.

Es posible preparar soluciones acuosas para administración oral
25 disolviendo al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas descritas en la presente en agua y agregando la cantidad deseada de colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y/o agentes espesantes adecuados.

Es posible preparar suspensiones acuosas para administración oral
30 mediante la dispersión de al menos un compuesto finamente dividido de al

menos una fórmula de las aquí descritas en agua junto con un material viscoso como lo son, por ejemplo, las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica.

En una realización, la composición farmacéutica contiene de 0,05% a
5 alrededor de 99%p (porcentaje en peso) de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas. Todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

En otra realización, la composición farmacéutica contiene de 0,10% a
10 alrededor de 50%p (porcentaje en peso) de al menos un compuesto de conformidad con al menos una de las fórmulas aquí descritas. Todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consta de un compuesto de al menos una de las fórmulas aquí descritas y un vehículo/diluyente farmacéuticamente aceptable para terapia.

15 Además, se proporciona una composición farmacéutica que consta de un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para utilizar en cualquiera de las condiciones mencionadas con anterioridad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para
20 preparar un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas aquí descritas
25 incluidos los compuestos descritos en los Ejemplos de la presente, al ser probados en al menos un ensayo *in vitro* de la forma descrita a continuación mostró ser activo frente a los receptores H3. En especial, al menos un compuesto de los descritos en la presente es un ligando efectivo del receptor H3. La actividad *in vitro* podría estar relacionada con la actividad *in vivo* pero
30 podría no tener una correlación lineal con la afinidad de unión. En el ensayo *in*

vitro es posible comprobar la actividad de un compuesto frente a receptores H3 y obtener los valores de CI_{50} para determinar la actividad de un compuesto en particular frente al receptor H3.

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

- 5 Es posible utilizar un ensayo de unión de GTP γ S para investigar las propiedades antagonistas de los compuestos en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con receptor H3 de la histamina humano (hH3R). Se diluyen membranas de células CHO que expresan el hH3R (10 μ g/pocillo) en solución tampón de ensayo GTP γ S (Hepes 20mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100mM, 10 pH 7,4) y se preincuban con saponina (3 μ g/ml), GDP (10 μ M) y esferas recubiertas de estreptavidina para ensayo de centelleo por proximidad (SPA) PVT-WGA (125 μ g/pocillo) (Amersham) durante 30 minutos. Para determinar la actividad antagonista, se agrega (R)- α -metilo histamina (30 nM) en una placa SPA de 96 pocillos con [35 S]GTP γ S (0,2 nM) y varias concentraciones de 15 antagonistas de H3R. El ensayo de unión GTP γ S se inicia con la adición de la mezcla membrana/saponina/GDP y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de [35 S]GTP γ S unido se determina con un contador MicroBeta Trilux (PerkinElmer). El porcentaje de [35 S]GTP γ S unido en cada una de las muestras se calcula como un porcentaje de la muestra de 20 unión control incubada en ausencia de antagonista H3. Se obtienen determinaciones en duplicado para cada concentración y los datos se analizan utilizando ExcelFit4 para obtener la CI_{50} .

Valores de CI_{50}

- 25 Al menos un compuesto de la fórmula de conformidad con la presente divulgación podrá tener valores de CI_{50} menores a menos de alrededor de 1 μ M. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas aquí descritas podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente a través de un valor de CI_{50} entre alrededor de

1nm a alrededor de 1µM. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos referidos con anterioridad a través de un valor de CI₅₀ entre alrededor de 2nM a alrededor de 100nM. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos mencionados antes en la presente a través de un valor de CI₅₀ entre alrededor de 2nM y 50nM. En una realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos mencionados antes en la presente a través de un valor de CI₅₀ de menos que alrededor de 100nM. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos mencionados antes en la presente a través de un valor de CI₅₀ de menos que alrededor de 50nM. En otra realización, al menos un compuesto de al menos una de las fórmulas descritas en la presente podrá tener actividad en al menos uno de los ensayos mencionados antes en la presente a través de un valor de CI₅₀ de menos que alrededor de 20nM.

A continuación en la Tabla 1 se presentan los valores de CI₅₀ para los Ejemplos 1 a 34 que se generaron según el ensayo de unión de GTPγS fundamentalmente descrito anteriormente.

Tabla 1

Ejemplo N°	CI ₅₀ (nM) en unión de GTPγS
1	7,481
2	5,655
3	326,5
4	13,54
5	8,536

6	>1111
7	8,817
8	4,943
9	121,2
10	8,064
11	5,767
12	1325
13	29,07
14	15,29
15	139,9
16	>1111
17	14,24
18	5,981
19	1272
20	8,736
21	6,826
22	1009
23	>1111
24	15,85
25	12,01
26	>1111
27	12,03
28	5,281
29	575,9
30	16,32
31	6,962
32	>1111
33	41,01
34	51,8

EJEMPLOS

La invención está aún más definida en los siguientes Ejemplos. Debe tenerse en cuenta que los Ejemplos son meramente ilustrativos. A partir del análisis anterior y de los Ejemplos, el entendido en la técnica podrá determinar las características esenciales de la invención y, sin alejarse del espíritu y alcance de la misma, podrá realizar varios cambios y modificaciones para adaptar la invención a varios usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos presentados a continuación, sino más bien definida por las reivindicaciones aquí adjuntadas.

Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) y sin corregir.

Al menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales utilizados para preparar los compuestos de ejemplo se utilizaron tal como se recibieron, sin purificación adicional.

Al menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados para preparar los compuestos de ejemplo fueron de anhidro de grado comercial y se utilizaron sin secado o purificación adicional.

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente al menos que se indique lo contrario.

Los nombres de los productos se determinaron utilizando el programa incluido en CambridgeSoft E-Notebook versión 9.2 (Chemoffice 9.0.7).

En la presente se utilizan las siguientes abreviaturas: aq.: solución acuosa; br.: ancho; Bu: butilo; calc.: calculado; Celite®: marca de agente de filtrado de tierra diatomácea, marca registrada de Celite Corporation; d: doblete; dd: doblete de doblete; ddd: doblete de doblete de doblete; dddd: doblete de doblete de doblete de doblete; DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCE: dicloroetano; DCM: diclorometano; DIPEA: N-etilo-N-isopropilpropan-2-amina; DME: éter dimetilico; DMEA: dimetiletiloamina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; dq: doblete de cuadruplete; dt: doblete de triplete; EDC: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida; ESI: fuente

de ionización por electropulverización; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo; h: hora(s); ^1H RMN: resonancia magnética nuclear de protones; HBTU: hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; HOBT: N-hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta presión; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; iPrOH: iso-propanol; L: litro; m: multiplete; M: molar; mL: mililitro; MeOH: metanol; mg: miligramo; MgSO_4 : sulfato de magnesio anhidro (agente secante); MHz: megahercio; min: minuto(s); mmol: milimol; mol: mol; MPLC: cromatografía líquida de presión media; MS: espectrometría de masas; MTBE: metil *terc*-butil éter; NaHCO_3 : bicarbonato de sodio; NH_4Cl : cloruro de amonio; ppm: partes por millón; q: cuádruplete; quin: quintuplete; rt: temperatura ambiente; s: singlete; sat: saturada; t: triplete; TEA: trietilamina; tBuOH: *terc*-butanol; td: triplete de doblete; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahidrofurano.

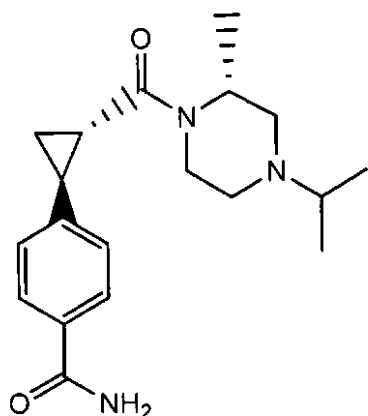
La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando una columna de vidrio con gel de sílice de 32-63 micrones, 60 Å y presión de aire. La MPLC se realizó en un instrumento ISCO Companion utilizando fase estacionaria descartable preempacada RediSep de SiO_2 a 5-100 mL/min, detección de UV (rango de 190-760 nm).

Los espectros de masa se registraron utilizando técnicas de ionización mediante electropulverización (LC-MS; método A: columna XTerra MS C8 2,5 μm 2,1x30 mm, gradiente de solución tampón H_2O TFA al 0,1%: CH_3CN +0,04% TFA, MS: Micromass ZMD/solución tampón de acetato de amonio; método B: columna Agilent Zorbax SB-C8 de 1,8 μm , 2,1x30 mm, H_2O con ácido fórmico al 0,1%: MeCN con ácido fórmico al 0,05%). Alternativamente los espectros de masa se registraron en un equipo Waters MS que consta de un Alliance 2795 (LC) y un detector Waters Micromass ZQ a 120°C. El espectrómetro de masas estaba equipado con fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en modo de ión positivo o de ión negativo. El espectrómetro de masas se escaneó entre 100 - 1000 m/z con un tiempo de escaneo de 0,3 s.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Varian NMR a 400 MHz o en un Varian Mercury de 300 MHz. Los espectros de ^1H RMN se interpretaron utilizando el programa de procesamiento ACD/SpecManager versión 10.02. De manera alternativa, fueron registrados en un espectrómetro Bruker UltraShield Advance de 400 MHz / 54 mm y procesados con el programa XWIN-NMR versión 2.6. Los desplazamientos químicos (δ) se informan como partes por millón a partir de un estándar interno de tetrametilsilano.

10 **Ejemplo 1**

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

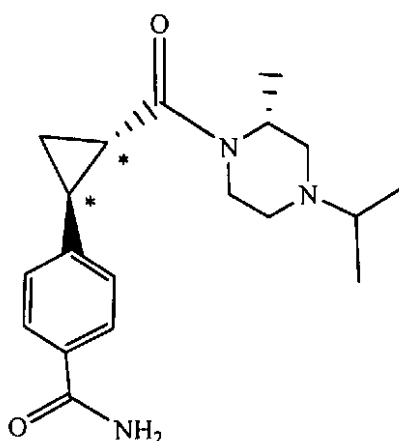


Se disolvió el **Intermediario 20** (655 mg, 2,28 mmol) en DCE (20 mL).
15 Se agregó TEA (1,589 mL, 11,40 mmol) seguido de propan-2-ona (0,338 mL, 4,56 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (725 mg, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO_3 sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0,375% de NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm , columna Waters de fase inversa, lo
20 que proporcionó 332 mg del compuesto del título (44,1 %) como un sólido

(mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,03 (dd, $J=8,98$, 6,64 Hz, 6 H) 1,25 (d, $J=6,64$ Hz, 2H) 1,37 (br. s., 2H) 1,60 (ddd, $J=9,28$, 5,18, 4,30 Hz, 1 H) 2,16 (br. s., 1H) 2,22-2,36 (m, 2H) 2,43 (br. s., 1H) 2,62-2,72 (m, 1H) 2,75 (d, $J=11,33$ Hz, 1H) 2,86 (dd, $J=10,94$, 2,73 Hz, 1H) 2,90-3,05 (m, 0,5H) 3,34-3,48 (m, 0,5H) 3,92-4,11 (m, 0,5H) 4,21-4,34 (m, 1H) 4,57-4,73 (m, 0,5H) 7,26 (d, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,59$ Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 330,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, se encontró 330,21773.

Ejemplo 2

4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.



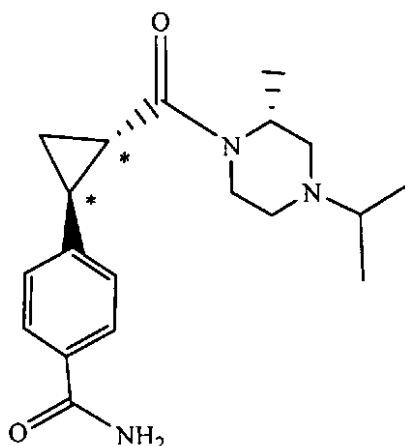
Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

Ejemplo 1 (304,0 mg, 0,92 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μm , 10,0 mL/min, fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO_2 supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 $^\circ\text{C}$, UV 215 nm, lo que proporcionó 120 mg del **Isómero 1** (39,4 %) y 104 mg del **Isómero 2** (34,1 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO_2 supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μm , para proporcionar una pureza enantiomérica de

99%, R_t 1,81 min (Isómero 1) y 3,78 min (Isómero 2). **Isómero 1:** ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) $\square$ ppm 1,02 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,02 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,25 (br. s., 1H) 1,37 (br. s., 3H) 1,52-1,67 (m, 1 H) 2,07-2,36 (m, 3H) 2,42 (br. s., 1H) 2,67 (d, $J=6,64$ Hz, 1H) 2,75 (dt, $J=11,33$, 1,76 Hz, 1H) 2,85 (dddd, $J=11,38$, 3,37, 1,95, 1,66 Hz, 1H) 2,97 (t, $J=12,89$ Hz, 0,5H) 3,37 (t, $J=11,33$ Hz, 0,5H) 4,03 (d, $J=11,33$ Hz, 0,5H) 4,30 (d, $J=12,89$ Hz, 0,5H) 4,37 (br. s., 0,5H) 4,64 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 330,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, se encontró 330,21731; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +156,8^\circ$ (c 0,91, MeOH).

10 **Ejemplo 3**

4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



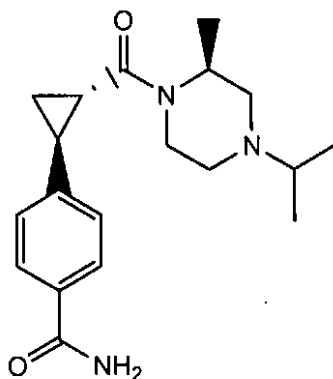
Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

15 Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 2** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO_2 supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 $\square$ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,81 min (Isómero 1) y 3,78 min (Isómero 2). **Isómero 2:** ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) $\square$ ppm 1,04 (d, $J=6,64$ Hz, 6H) 1,25 (d, $J=7,03$ Hz, 3H) 1,37 (br. s., 1H) 1,50-1,73 (m, 1H) 2,17 (t, $J=10,94$ Hz, 1H) 2,23-2,49 (m, 3H) 2,59-2,72 (m, 1H) 2,76 (d, $J=11,33$ Hz, 1 H) 2,84 (t, $J=9,77$

Hz, 1H) 2,91-3,10 (m, 0,5H) 3,42 (t, $J=11,52$ Hz, 0,5H) 3,97 (d, $J=14,84$ Hz, 0,5H) 4,27 (d, $J=12,11$ Hz, 0,5H) 4,43 (br. s., 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, $J=8,59$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $C_{19}H_{28}N_3O_2$ 330,21760 $[M+H]^+$, se encontró 330,21745; $[\alpha]_D^{234^\circ}$ (c 1,22, MeOH).

Ejemplo 4

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



10

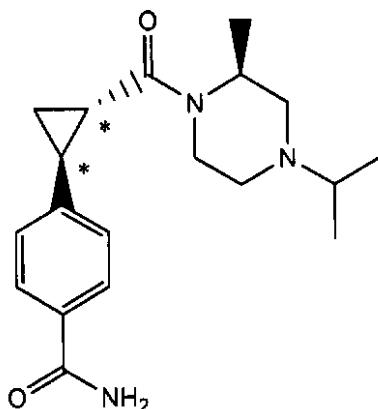
Se disolvió el **intermediario 21** (584 mg, 2,03 mmol) en DCE (20 mL). Se agregó TEA (1,416 mL, 10,16 mmol) seguido de propan-2-ona (0,301 mL, 4,06 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (646 mg, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO_3 sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0,375% de NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm , columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 299 mg del compuesto del título (44,6 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,03 (dd, $J=8,98, 6,64$ Hz, 6H) 1,25 (d, $J=7,03$ Hz, 2H) 1,37 (br. s., 2H) 1,51-1,67 (m, 1H) 2,10-2,49 (m, 4H) 2,62-2,72 (m, 1H) 2,75 (d, $J=11,33$ Hz, 1H) 2,80-2,90 (m, 1H)

20

2,91- 3,04 (m, 0,5H) 3,33-3,50 (m, 0,5H) 3,91-4,10 (m, 0,5H) 4,19-4,50 (m, 1H) 4,58-4,72 (m, 0,5H) 7,26 (d, $J= 8,20$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,59$ Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $C_{19}H_{28}N_3O_2$ 330,21760 $[M+H]^+$, se encontró 330,21763.

5 **Ejemplo 5**

4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.



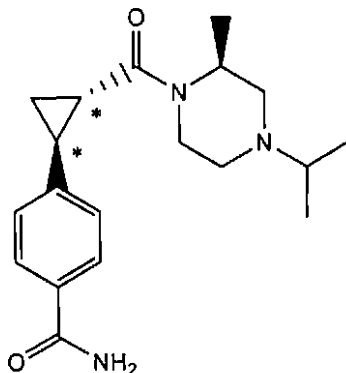
Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

- 10 Se separó el **Ejemplo 4** (265,15 mg, 0,80 mmol) (mezcla diastereomérica) en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 45% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura
- 15 de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 113 mg del **Isómero 1** (42,5 %) y 114 mg del **Isómero 2** (42,8 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza
- 20 enantiomérica de 99%, R_t 1,85 min (Isómero 1) y 2,43 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,02 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,04 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,25 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,37 (br. s., 1H) 1,52-1,69 (m, 1H) 2,17 (t, $J=11,33$ Hz, 1H) 2,28 (br. s., 2H) 2,40 (d, $J= 8,98$ Hz, 1H) 2,67 (septeto,

- $J=6,25$ Hz, 1H) 2,76 (d, $J=11,72$ Hz, 1H) 2,84 (t, $J=10,55$ Hz, 1H) 2,92-3,04 (m, 0,5H) 3,38-3,48 (m, 0,5H) 3,97 (d, $J=12,11$ Hz, 0,5H) 4,27 (d, $J=13,67$ Hz, 0,5H) 4,43 (br. s., 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,26 (d, $J=8,59$ Hz, 2H) 7,78-7,83 (m, 2H); HRMS m/z calc. para $C_{19}H_{28}N_3O_2$ 330,21760 $[M+H]^+$, se encontró 330,21708; $[\alpha]_D^{+256,3^\circ}$ (c 1,85, MeOH).

Ejemplo 6

4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



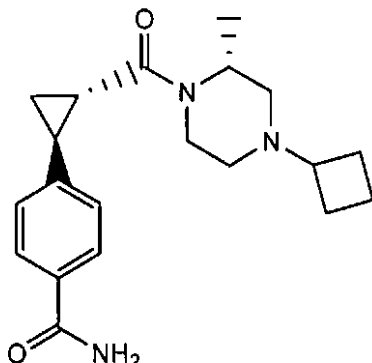
- 10 Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 5** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO_2 supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μm , para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,85 min (Isómero 1) y 2,43 min (Isómero 2).

Isómero 2: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,02 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,05 (d, $J=6,64$ Hz, 3H) 1,16-1,28 (m, 1H) 1,29-1,47 (m, 3H) 1,53-1,66 (m, 1H) 2,07-2,37 (m, 3H) 2,42 (br. s., 1H) 2,67 (septeto, $J=6,64$ Hz, 1 H) 2,75 (dt, $J=11,43$, 1,90 Hz, 1H) 2,80-2,91 (m, 1H) 2,91-3,08 (m, 0,5H) 3,32-3,45 (m, 0,5 H) 4,03 (d, $J=13,67$ Hz, 0,5H) 4,30 (d, $J=12,50$ Hz, 0,5H) 4,37 (br. s., 0,5H) 4,64 (br. s., 0,5 H) 7,26 (d, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $C_{19}H_{28}N_3O_2$ 330,21760 $[M+H]^+$, se encontró 330,21694; $[\alpha]_D^{-153,6^\circ}$ (c 0,92, MeOH).

Ejemplo 7

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



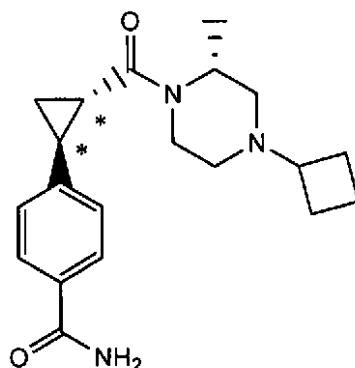
5

Se disolvió el **Intermediario 20** en DCE (13,0 mL). Se agregó TEA (0,958 mL, 6,87 mmol) seguida de ciclobutanona (193 mg, 2,75 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (437 mg, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μ m, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 159 mg del compuesto del título (33,9 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (d, J=7,03 Hz, 2H) 1,39 (br. s., 2H) 1,59 (ddd, J=9,18, 5,27, 4,30 Hz, 1H) 1,65-1,78 (m, 3H) 1,78-1,98 (m, 3H) 1,98-2,10 (m, 2H) 2,20-2,34 (m, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,62-2,77 (m, 2H) 2,78-2,90 (m, 1H) 2,90-3,05 (m, 1H) 3,94-4,10 (m, 1H) 4,23-4,35 (m, 1H) 7,25 (d, J=8,59 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2 H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21804.

20

Ejemplo 8

4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.

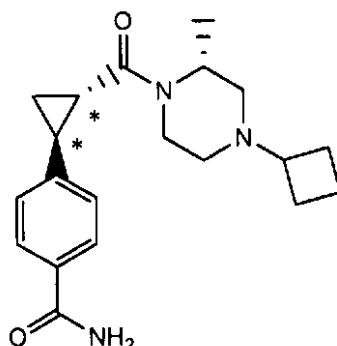


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

- 5 El **Ejemplo 7** (138 mg, 0,40 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 55% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35
- 10 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 57,8 mg del **Isómero 1** (41,9 %) y 56,5 mg del **Isómero 2** (41,0 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de
- 15 99%, R_t 1,92 min (Isómero 1) y 3,46 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,26 (br. s., 1H) 1,38 (br. s., 3H) 1,59 (ddd, J=9,57, 4,69, 4,49 Hz, 1H) 1,65-1,77 (m, 3 H) 1,77-1,98 (m, 3H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,22-2,31 (m, 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,63-2,74 (m, 2 H) 2,84 (d, J=11,33 Hz, 1H) 2,96 (t, J=12,89 Hz, 0,5H), 3,36 (t, J=12,30 Hz, 0,5H) 4,04 (d, J =12,11 Hz, 0,5H) 4,31
- 20 (d, J=12,11 Hz, 0,5H) 4,38 (br. s., 0,5H) 4,65 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J= 8,20 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21771; [α]_D+156,3° (c 2,20, MeOH).

Ejemplo 9

4-(((trans)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



5 Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

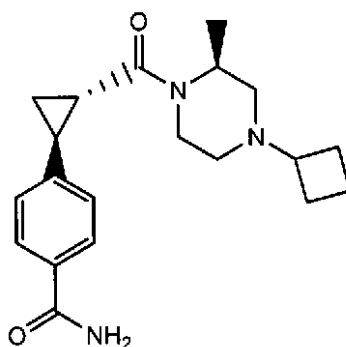
Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 8** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak

10 AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 µm, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,92 min (Isómero 1) y 3,46 min (Isómero 2).

Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (d, J=7,03 Hz, 3H) 1,33-1,42 (m, 1H) 1,53-1,65 (m, 1H) 1,67-1,77 (m, 3 H) 1,78-1,87 (m, 1H) 1,87-1,95 (m, 1H) 1,98-2,07 (m, 3H) 2,27 (br. s., 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 15 2,83 (t, J=9,96 Hz, 1H) 2,96 (t, J=12,50 Hz, 0,5H) 3,41 (t, J=11,33 Hz, 0,5 H) 3,98 (d, J=12,11 Hz, 0,5H) 4,28 (d, J=12,11 Hz, 0,5H) 4,44 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21749; [α]_D²⁰-223,7° (c 2,20, MeOH).

20 **Ejemplo 10**

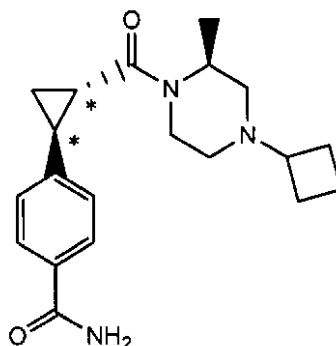
4-(trans-2-(((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



El Intermediario 21 (478 mg, 1,66 mmol) se disolvió en DCE (15,0 mL). Se agregó TEA (1,159 mL, 8,32 mmol) seguido de ciclobutanona (233 mg, 3,33 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (529 mg, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μ m, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 192 mg del compuesto del título (33,8 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (d, J=6,64 Hz, 2 H) 1,39 (br. s., 2H) 1,59 (ddd, J=9,18, 5,27, 4,30 Hz, 1H) 1,68-1,98 (m, 6H) 1,98-2,11 (m, 2H) 2,19-2,35 (m, 1H) 2,42 (br. s., 1H) 2,62-2,77 (m, 2H) 2,77-2,90 (m, 1H) 2,90-3,06 (m, 1H) 3,92-4,12 (m, 1H) 4,22-4,36 (m, 1H) 7,25 (d, J=8,59 Hz, 2H) 7,80 (d, J= 7,81 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21783.

Ejemplo 11

4-(((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.

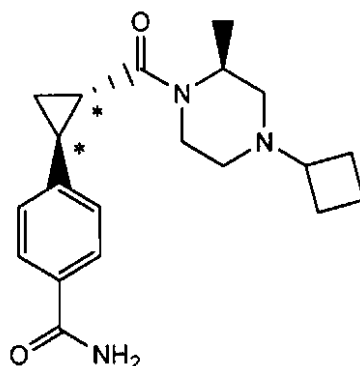


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

El **Ejemplo 10** (173 mg, 0,51 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 40% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 73,0 mg del **Isómero 1** (42,2 %) y 72,7 mg del **Isómero 2** (42,0 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,97 min (Isómero 1) y 2,62 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (d, J=7,03 Hz, 3H) 1,33-1,42 (m, 1H) 1,53-1,65 (m, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,78-1,97 (m, 3H) 1,97-2,09 (m, 2H) 2,27 (br. s., 1 H) 2,42 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,77-2,89 (m, 1H) 2,96 (t, J=12,11 Hz, 0,5H) 3,36-3,48 (m, 0,5H) 3,99 (d, J=11,72 Hz, 0,5H) 4,28 (d, J=12,89 Hz, 0,5H) 4,44 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21754; [α]_D +225,1° (c 2,26, MeOH).

Ejemplo 12

4-(((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



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

Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 11** y se trató como se describe en este. El producto se

5 analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,97 min (Isómero 1) y 2,62 min (Isómero 2).

Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,26 (br. s., 1H) 1,31-1,45 (m, 3H) 1,59 (ddd, J=9,18, 4,88, 4,69 Hz, 1H) 1,65-1,77 (m, 3H) 1,77-1,87 (m, 1H)

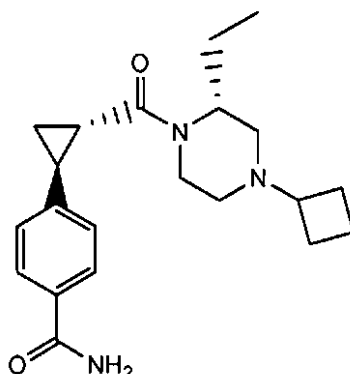
10 1,87-1,97 (m, 2H) 1,98-2,08 (m, 2H) 2,21-2,30 (m, 1H) 2,36-2,49 (m, 1H) 2,63-2,75 (m, 2H) 2,84 (d, J=11,33 Hz, 1H) 2,89-3,03 (m, 0,5H) 3,36-3,42 (m, 0,5H) 3,97-4,09 (m, 0,5H) 4,25-4,35 (m, 0,5H) 4,35-4,43 (m, 0,5H) 4,58-4,71 (m, 0,5H) 7,25 (d, J=8,59 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para

15 C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21773; [α]_D-158,2° (c 2,90, MeOH).

Ejemplo 13

4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,

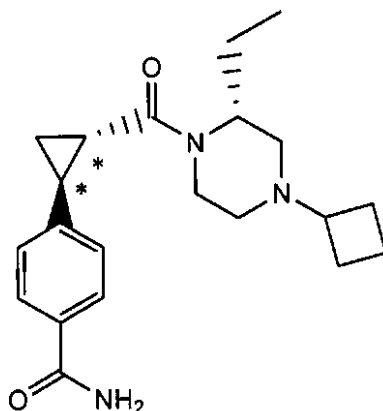
20 mezcla diastereomérica.



El **intermediario 22** (335 mg, 1,11 mmol) se disolvió en DCE (10 mL). Se agregó TEA (0,774 mL, 5,55 mmol) seguido de ciclobutanona (156 mg, 2,22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (353 mg, 1,67 mmol). La mezcla de
5 reacción se agitó durante la noche y concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente
10 reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ m, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 309 mg del compuesto del título (78 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,69 (t, J=7,62 Hz, 1H) 0,90 (ddd, J=19,34, 7,62, 7,42 Hz, 2H) 1,32-1,44 (m, 1H) 1,54-1,63 (m, 1H)
15 1,63-2,12 (m, 10H) 2,22-2,52 (m, 2H) 2,61-2,75 (m, 1H) 2,75-2,95 (m, 3H) 4,02 (br. s., 0,5H) 4,15 (br. s., 0,5H) 4,36 (br. s., 0,5H) 4,48 (br. s., 0,5H) 7,20-7,28 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,23325 [M+H]⁺, se encontró 356,23326.

Ejemplo 14

20 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.

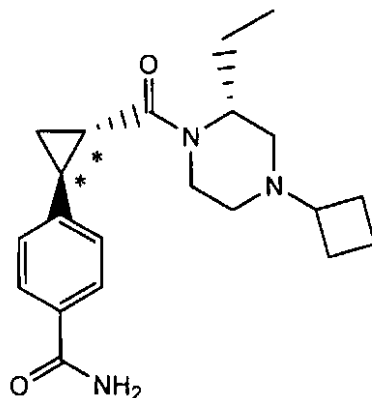


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

El **Ejemplo 13** (150 mg, 0,42 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 55% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 69,4 mg del **Isómero 1** (93 %) y 69,4 mg del **Isómero 2** (93,0 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,80 min (Isómero 1) y 2,66 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,90 (dt, J=19,24, 7,57 Hz, 3H) 1,32-1,44 (m, 1H) 1,53-1,61 (m, 1H) 1,65-1,86 (m, 6H) 1,86-1,98 (m, 2H) 1,98-2,10 (m, 2H) 2,21-2,33 (m, 1H) 2,39-2,53 (m, 1H) 2,62-2,74 (m, 1H) 2,78-2,94 (m, 3H) 4,01-4,17 (m, 1H) 4,31-4,51 (m, 1H) 7,25 (d, J=7,03 Hz, 2H) 7,80 (d, J= 8,20 Hz, 2H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺; [α]_D+181° (c 0,48, MeOH).

Ejemplo 15

20 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



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

Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 14** y se trató como se describe en este. El producto se

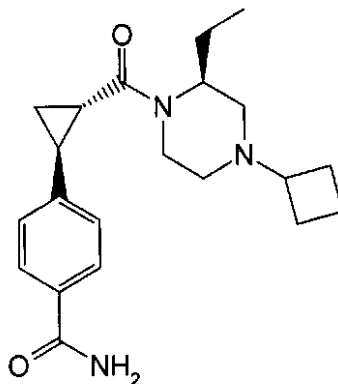
5 analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,80 min (Isómero 1) y 2,66 min (Isómero 2).

Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,69 (br. s., 2H) 0,88 (br. s., 1H)

10 1,37 (br. s., 1H) 1,54-2,12 (m, 11H) 2,18-2,48 (m, 2H) 2,67 (br. s., 1H) 2,74-2,94 (m, 3H) 3,92-4,22 (m, 1H) 4,28-4,54 (m, 1H) 7,24 (br. s., 2H) 7,79 (br. s., 2H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, se encontró 356,2325; [α]_D-209° (c 0,54, MeOH).

Ejemplo 16

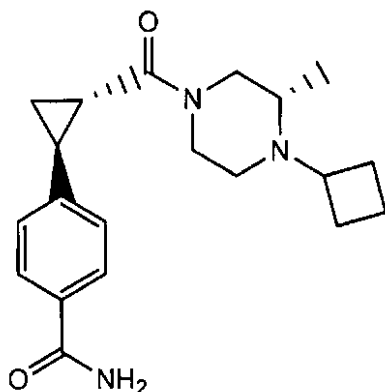
15 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



El **intermediario 23** (322 mg, 1,07 mmol) se disolvió en DCE (10 mL). Se agregó TEA (0,746 mL, 5,35 mmol) seguido de ciclobutanona (150 mg, 2,14 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 40-60% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ m, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 294 mg del compuesto del título (77 %) como un sólido blanco (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,69 (t, J=7,62 Hz, 1H) 0,90 (dt, J=19,24, 7,57 Hz, 2H) 1,33-1,44 (m, 1H) 1,50-2,12 (m, 11H) 2,22-2,52 (m, 2H) 2,61-2,75 (m, 1H) 2,75-2,94 (m, 3H) 3,94-4,09 (m, 0,5H) 4,15 (br. s., 0,5H) 4,35 (d, J=13,28 Hz, 0,5H) 4,42-4,53 (m, 0,5H) 7,21-7,28 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,23325 [M+H]⁺, se encontró 356,23294.

20 **Ejemplo 17**

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

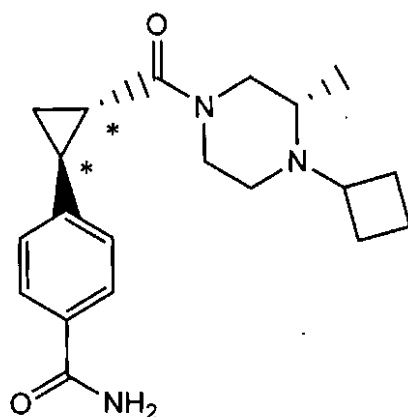


El **Intermediario 14** (300 mg, 1,46 mmol) se disolvió en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (1,277 mL, 7,31 mmol) seguido de HOBT (296 mg, 2,19 mmol), EDC (420 mg, 2,19 mmol) e **Intermediario 8** (399 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 5-95% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min. de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μm, columna Waters de fase inversa. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 338 mg del compuesto del título (67,6 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,93 (d, J= 6,25 Hz, 1H) 0,98-1,05 (m, 2H) 1,33-1,43 (m, 1H) 1,52-1,76 (m, 3H) 1,85-2,14 (m, 4H) 2,17-2,36 (m, 2H) 2,37-2,50 (m, 1H) 2,50-2,79 (m, 2H) 3,02-3,15 (m, 1H) 3,25 (ddd, J=13,48, 7,03, 6,84 Hz, 1H) 3,52-3,77 (m, 3H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=7,81 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21790.

20

Ejemplo 18

4-(((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.

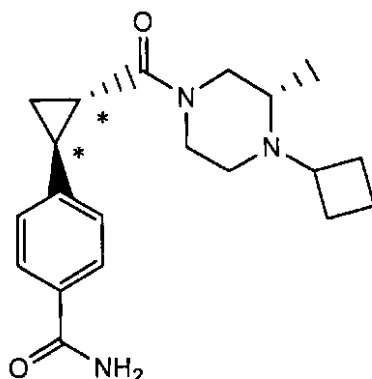


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

El **Ejemplo 17** (310,4 mg, 0,91 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 40% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 83,2 mg del **Isómero 1** (26,8 %) y 132,1 mg del **Isómero 2** (42,6 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en Chiral Pak AD, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 20 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,92 min (Isómero 1) y 2,85 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,93-1,07 (m, 3H) 1,29-1,44 (m, 1H) 1,51-1,64 (m, 1H) 1,64-1,75 (m, 2H) 1,90 (quin, J =9,77 Hz, 1H) 1,95-2,14 (m, 3H) 2,14-2,37 (m, 2H) 2,40-2,81 (m, 3H) 3,00-3,16 (m, 1H) 3,23 (dd, J=13,09, 7,23 Hz, 0,5H) 3,45 (dd, J=13,28, 6,64 Hz, 0,5H) 3,53-3,63 (m, 1H) 3,63-3,90 (m, 2H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21771; [α]_D +181,6° (c 3,03, MeOH).

20 **Ejemplo 19**

4-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.



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

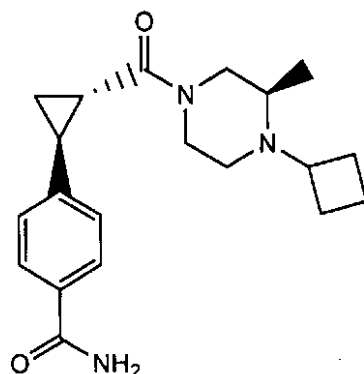
Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 18** y se trató como se describe en este. El producto se

5 analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 20 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,92 min (Isómero 1) y 2,85 min (Isómero 2).

Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,89-1,05 (m, 3H) 1,31-1,44 (m, 1H) 1,55-1,65 (m, 1H) 1,65-1,74 (m, 2H) 1,83-1,96 (m, 1H) 1,96-2,04 (m, 2H) 2,04-2,14 (m, 1H) 2,15-2,35 (m, 2H) 2,36-2,48 (m, 1H) 2,51-2,77 (m, 2H) 3,01-3,14 (m, 1H) 3,25 (dd, J=13,09, 7,23 Hz, 0,5H) 3,47 (dd, J=13,48, 6,05 Hz, 0,5H) 3,55 (ddd, J= 12,99, 7,91, 3,32 Hz, 0,5H) 3,59-3,67 (m, 0,5H) 3,68-3,80 (m, 2H) 7,25 (dd, J=8,20, 1,95 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=8,20 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21787; [α]_D-190,0° (c 2,69, MeOH).

Ejemplo 20

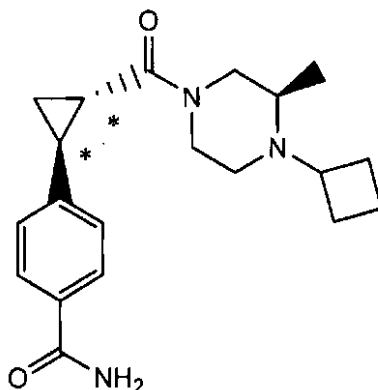
4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



El **Intermediario 14** (300 mg, 1,46 mmol) se disolvió en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (1,277 mL, 7,31 mmol) seguido de HOBT (296 mg, 2,19 mmol), EDC (420 mg, 2,19 mmol) e **Intermediario 5** (399 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 5-95% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μ m, columna Waters de fase inversa. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 360mg (72,0 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,93 (d, J=6,64 Hz, 1H) 1,02 (d, J=6,25 Hz, 2H) 1,33-1,43 (m, 1H) 1,52-1,75 (m, 3H) 1,85-2,15 (m, 4H) 2,16 -2,36 (m, 2H) 2,36-2,50 (m, 1H) 2,50-2,78 (m, 2H) 3,01-3,16 (m, 1H) 3,19-3,29 (m, 1H) 3,41 -3,87 (m, 3H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=7,81 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21779.

Ejemplo 21

4-((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.



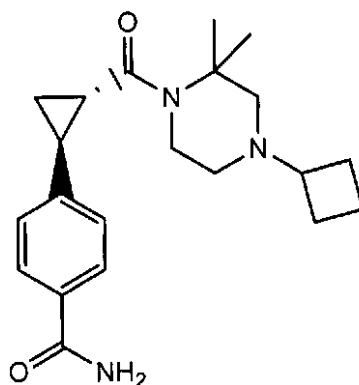
Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 21** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 20 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 1,97 min (Isómero 1) y 2,53 min (Isómero 2). Isómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,95-1,06 (m, 3H) 1,33-1,44 (m, 1H) 1,51-1,63 (m, 1H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,91 (quin, J=10,60 Hz, 1 H) 1,96-2,15 (m, 3H) 2,16-2,36 (m, 2H) 2,40-2,50 (m, 1H) 2,50-2,77 (m, 1H) 3,01-3,14 (m, 1H) 3,23 (dd, J=13,09, 7,23 Hz, 1H) 3,39-3,49 (m, 1H) 3,52-3,63 (m, 1H) 3,63-3,76 (m, 1H) 3,82 (ddd, J=12,79, 5,76, 2,93 Hz, 1H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Hz, 2H); HRMS *m/z* calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21757; [α]_D -190,5° (c 3,25, MeOH).

20

Ejemplo 23

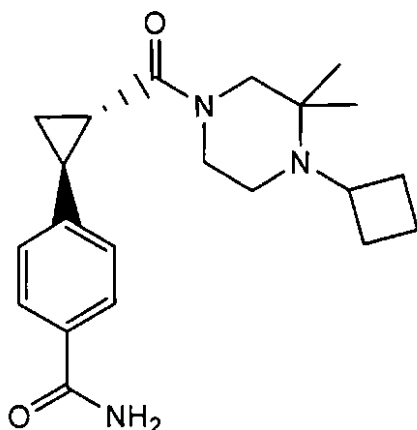
4-(trans-2-(4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica.



El **intermediario 24** (295 mg, 0,98 mmol) se disolvió en DCE (10 mL). Se agregó TEA (1,366 mL, 9,80 mmol) seguido de ciclobutanona (137 mg, 1,96 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (312 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente, se lavó con sat NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μ m, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 101 mg del compuesto del título (29,0 %) como un sólido (mezcla enantiomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,30 (ddd, J=8,40, 6,05, 4,30 Hz, 1H) 1,38-1,47 (m, 6H) 1,49-1,57 (m, 1H) 1,66-1,79 (m, 2H) 1,90 (quin, J=9,57 Hz, 2H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,10-2,27 (m, 3H) 2,29-2,51 (m, 3H) 2,76 (br. s., 1H) 3,54-3,71 (m, 2H) 7,24 (d, J=8,59 Hz, 2H) 7,79 (d, J=8,59 Hz, 2H); HRMS *m/z* calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,23325 [M+H]⁺, se encontró 356,23291.

20 **Ejemplo 24**

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



5

El **Intermediario 14** (282 mg, 1,38 mmol) se disolvió en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (1,201 mL, 6,88 mmol) seguido de HOBT (279 mg, 2,06 mmol), EDC (395 mg, 2,06 mmol) y el **Intermediario 2** (278 mg, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 632 mg del producto bruto como un aceite anaranjado. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 20-40% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μm, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 151 mg del compuesto del título (30,9 %) como un sólido (mezcla enantiomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,01 (s, 2H) 1,08 (s, 4H) 1,34-1,43 (m, 1H) 1,55-1,70 (m, 4H) 1,96-2,12 (m, 5H) 2,25-2,37 (m, 1H) 2,40-2,48 (m, 1H) 2,61 (br. s., 2H) 3,45 (br. s., 2H) 3,75 (br. s., 1H) 7,26 (dd, J= 8,20, 5,08 Hz, 2H) 7,80 (dd, J=8,40, 2,93 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,23325 [M+H]⁺, se encontró 356,23286.

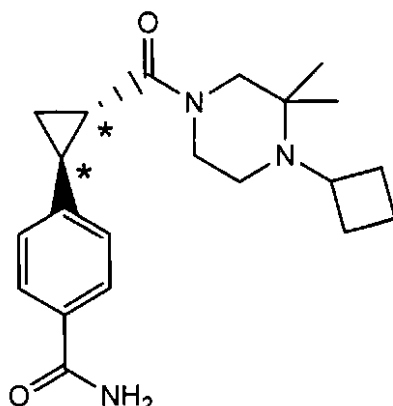
10

15

20

Ejemplo 25

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

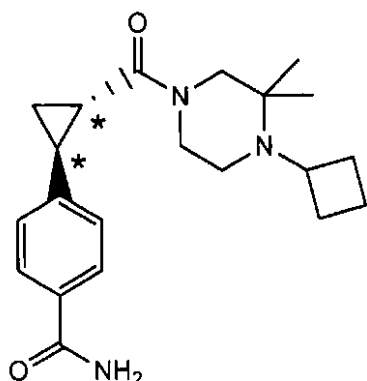


- 5 Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

El **Ejemplo 24** (124 mg, 0,35 mmol) (mezcla enantiomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 55% de MeOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 49,1 mg **enantiómero 1** (79 %) y 48,3 mg **enantiómero 2** (78 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de MeOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2,11 min (enantiómero 1) y 3,18 min (enantiómero 2). **Enantiómero 1:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,97 (s, 2H) 1,05 (s, 4H) 1,34-1,42 (m, 1H) 1,55-1,68 (m, 3H) 1,93-2,11 (m, 4H) 2,24-2,37 (m, 1H) 2,39-2,47 (m, 1H) 2,47-2,66 (m, 2H) 3,32-3,47 (m, 3H) 3,48 -3,58 (m, 0,5H) 3,63-3,81 (m, 1,5H) 7,26 (dd, J= 8,20, 5,08 Hz, 2H) 7,80 (dd, J=8,40, 3,32 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, se encontró 356,2332; [α]_D +193° (c 0,42, MeOH).

Ejemplo 26

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



5 Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 25** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de MeOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak

10 AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2,11 min (enantiómero 1) y 3,18 min (enantiómero 2).

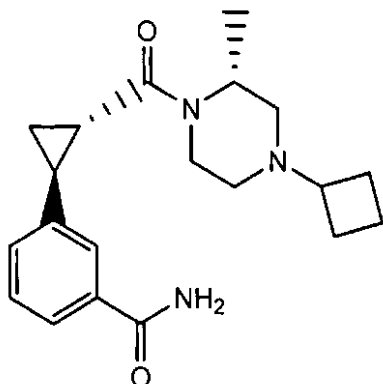
Enantiómero 2: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,97 (s, 2H) 1,05 (s, 4H) 1,38 (dddd, J=8,40, 6,15, 5,96, 4,49 Hz, 1H) 1,55-1,68 (m, 3H) 1,93-2,11 (m, 4H) 2,24-2,37 (m, 1H) 2,40-2,47 (m, 1H) 2,47-2,65 (m, 2H) 3,32-3,47 (m, 3H) 3,47-3,58 (m, 1H) 3,63-3,80 (m, 1H) 7,26 (dd, J=8,40, 5,27 Hz, 2H) 7,80 (dd, J=8,59, 3,52 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para C₂₁H₃₀N₃O₂ 356,2333 [M+H]⁺, se encontró 356,2331; [α]_D-195° (c 0,49, MeOH).

Ejemplo 27

3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,

20 mezcla

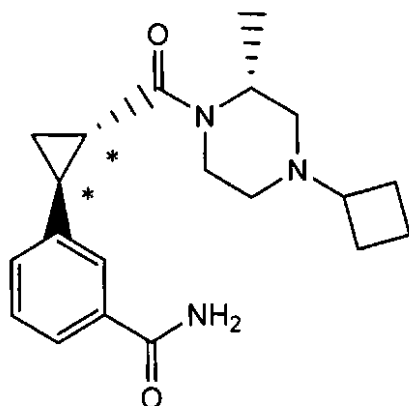
diastereomérica.



El Intermediario 30 (101 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DCE (3,5 mL). Se agregó TEA (0,098 mL, 0,70 mmol) seguido de ciclobutanona (49,1 mg, 0,70 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,53 mmol). La mezcla de
 5 reacción se agitó durante la noche, se lavó con NaHCO_3 sat, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0,375% de NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18
 10 OBD, 30x50 mm, 5 μm , columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 73,7 mg del compuesto del título (61,7 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (br. s., 4H) 1,58 (dt, $J=9,08, 4,64$ Hz, 1H) 1,64-2,11 (m, 8H) 2,27 (dt, $J=8,69, 4,44$ Hz, 1H) 2,44 (br. s., 1H) 2,62-2,78 (m, 2H) 2,85 (d, $J=9,37$ Hz, 1H) 2,97 (br. s., 1H) 4,04 (br. s.,
 15 0,5H) 4,29 (br. s., 0,5H) 4,49 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,33-7,44 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (t, $J=4,30$ Hz, 1H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, se encontró 342,21788.

Ejemplo 28

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



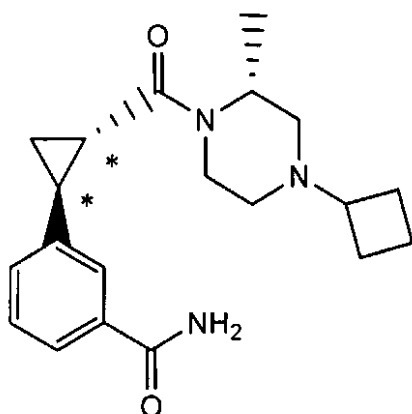
Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

- El **Ejemplo 27** (50,9 mg, 0,15 mmol) (mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 40% de MeOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 23,9 mg del **Isómero 1** (47,0 %) y 23,2 mg del **Isómero 2** (45,7 %) como sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 40% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 20 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2,78 min (Isómero 1) y 4,02 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,27 (br. s., 1H) 1,39 (br. s., 3H) 1,53-1,64 (m, 1H) 1,64-2,14 (m, 8H) 2,27 (dd, J=8,20, 4,69 Hz, 1H) 2,36-2,52 (m, 1H) 2,62-2,79 (m, 2H) 2,85 (d, J=10,55 Hz, 1H) 2,90-3,06 (m, 0,5H) 3,34-3,48 (m, 0,5H) 4,06 (d, J=14,06 Hz, 0,5H) 4,32 (d, J=14,84 Hz, 0,5H) 4,41-4,48 (m, 0,5H) 4,57-4,75 (m, 0,5H) 7,38 (d, J=4,30 Hz, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (t, J=3,52 Hz, 1H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21776; [α]_D+127,2° (c 0,79, MeOH).

Ejemplo 29

3-(((trans)-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,

Isómero 2.

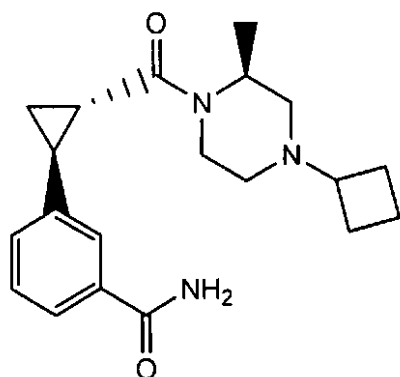


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

- Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 28** y se trató como se describe en este. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 40% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 20 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 2,78 min (Isómero 1) y 4,02 min (Isómero 2).
- 10 **Isómero 2:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (d, J=3,12 Hz, 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,49-1,65 (m, 1H) 1,65-2,16 (m, 8H) 2,27 (br. s., 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,62-2,78 (m, 2H) 2,84 (br. s., 1H) 2,91-3,03 (m, 0,5H) 3,37-3,49 (m, 0,5H) 4,02 (d, J=13,28 Hz, 0,5H) 4,29 (d, J=12,50 Hz, 0,5H) 4,47 (br. s., 0,5H) 4,68 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J= 4,30 Hz, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,70 (ddd, J=4,98, 3,61, 1,56 Hz, 1H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21766; [α]_D-191,9° (c 0,64, MeOH).
- 15

Ejemplo 30

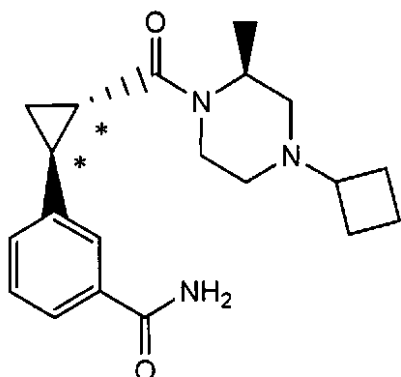
- 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,
20 mezcla diastereomérica.



El **Intermediario 31** (98 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCE (3,5 mL). Se agregó TEA (0,095 mL, 0,68 mmol) seguido de ciclobutanona (47,7 mg, 0,68 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se lavó con NaHCO_3 sat, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 78,2 mg del producto bruto como un aceite anaranjado. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa MS utilizando el método de gradiente llano de pH elevado corto (Fase móvil: 20-40% de B; A: H_2O con 10 mM NH_4CO_3 y 0,375% de NH_4OH v/v, B: CH_3CN , 10 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x50 mm, 5 μm , columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 63,6 mg del compuesto del título (54,8 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,27 (br. s., 4H) 1,58 (ddd, $J=9,18, 4,88, 4,69$ Hz, 1H) 1,65-2,12 (m, 8H) 2,18-2,34 (m, 1H) 2,45 (br. s., 1H) 2,61-2,78 (m, 2H) 2,85 (d, $J=12,89$ Hz, 1H) 2,97 (t, $J=12,89$ Hz, 1H) 4,04 (br. s., 0,5H) 4,30 (br. s., 0,5H) 4,46 (br. s., 0,5H) 4,67 (br. s., 0,5H) 7,30-7,45 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,66-7,76 (m, 1H); HRMS m/z calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 342,21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, se encontró 342,21769.

20 **Ejemplo 31**

3-(((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 1.

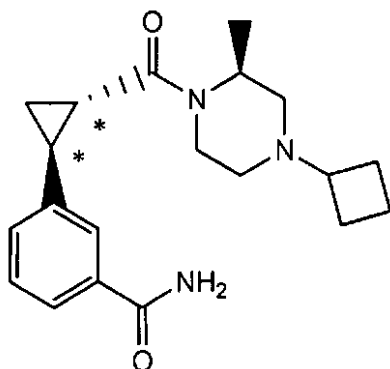


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

El **Ejemplo 30** (39,9mg, 0,12 mmol)(mezcla diastereomérica) se separó en un instrumento de cromatografía de fluido supercrítico MettlerToledo Minigram utilizando las siguientes condiciones: ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, 10,0 mL/min, fase móvil: 45% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico, regulador a 100 Bar, temperatura de columna a 35 °C, UV 215 nm, lo que proporcionó 17,0 mg del **Isómero 1** (42,7 %) y 14,1 mg del **Isómero 2** (35,3 %) as sólidos. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 45% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 3,55 min (Isómero 1) y 5,58 min (Isómero 2). **Isómero 1**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,28 (d, J=2,34 Hz, 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,65 (br. s., 1H) 1,66-2,12 (m, 8H) 2,27 (br. s., 1H) 2,43 (br. s., 1H) 2,63-2,78 (m, 2H) 2,84 (br. s., 1H) 2,91-3,10 (m, 0,5H) 3,37-3,53 (m, 0,5H) 3,95-4,09 (m, 0,5H) 4,19-4,35 (m, 0,5H) 4,47 (br. s., 0,5H) 4,68 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J =4,30 Hz, 2H) 7,63 (br. s., 1H) 7,66-7,74 (m, 1H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21726; [α]_D+269,1° (c 0,21, MeOH).

20 **Ejemplo 32**

3-((trans)-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, Isómero 2.

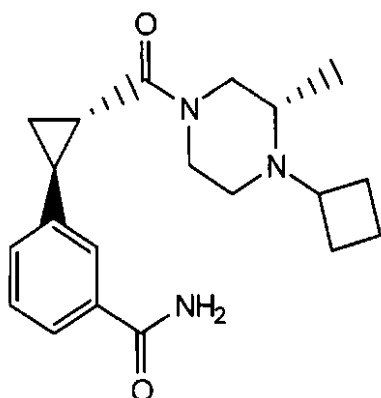


Nota: * designa un único isómero de estereoquímica absoluta desconocida.

- Este isómero se aisló de conformidad con la separación quiral que se describe en el **Ejemplo 31** y se trató como se describe en este. El producto se
- 5 analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 45% iPrOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AS-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5µm, para proporcionar una pureza enantiomérica de 99%, R_t 3,55 min (Isómero 1) y 5,58 min (Isómero 2).
- Isómero 2:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) □ ppm 1,27 (br. s., 1H) 1,39 (br. s., 3H) 1,50-1,64 (m, 1H) 1,64-2,15 (m, 8H) 2,18-2,35 (m, 1H) 2,44 (br. s., 1H)
- 10 2,61-2,77 (m, 2H) 2,85 (d, J=11,33 Hz, 1H) 2,90-3,06 (m, 0,5H) 3,35-3,47 (m, 0,5H) 4,06 (d, J=12,89 Hz, 0,5H) 4,32 (d, J=12,50 Hz, 0,5 H) 4,36-4,51 (m, 0,5H) 4,66 (br. s., 0,5H) 7,38 (d, J=4,69 Hz, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,68-7,77 (m, 1H);
- HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21762;
- 15 [α]_D-114,9° (c 0,56, MeOH).

Ejemplo 33

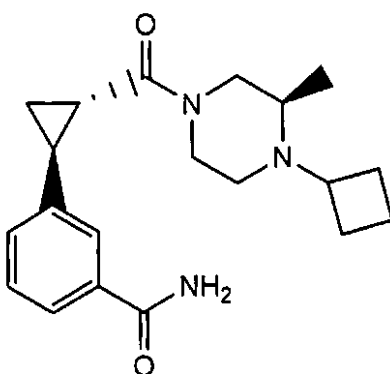
3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida,
mezcla diastereomérica.



Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0,256 mL, 2,92 mmol) a una solución de **Intermediario 27** (200 mg, 0,97 mmol) en DCM (3,0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 3 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DCM (1,0 mL). La solución resultante se agregó por goteo a una solución de **Intermediario 8** y DIPEA (0,851 mL, 4,87 mmol) en DCM (3,0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el solvente se evaporó para proporcionar el producto en bruto como un sólido gomoso anaranjado oscuro. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μm, columna Waters de fase inversa, lo que proporcionó 69,2 mg del compuesto del título (20,79 %) como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,91-1,07 (m, 3H) 1,33-1,45 (m, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,63-1,76 (m, 2H) 1,85-2,15 (m, 4H) 2,17-2,35 (m, 2 H) 2,37-2,51 (m, 1H) 2,52-2,80 (m, 2H) 3,01-3,17 (m, 1H) 3,19-3,53 (m, 1 H) 3,53-3,90 (m, 3H) 7,33-7,44 (m, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,66-7,76 (m, 1H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se encontró 342,21697.

Ejemplo 34

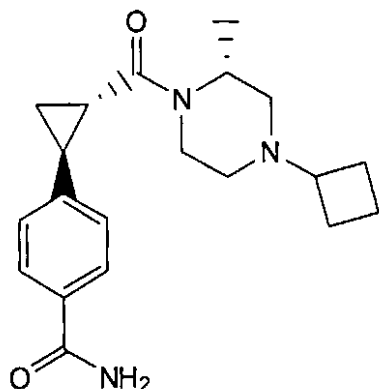
3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diastereomérica.



Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0,256 mL, 2,92 mmol) a una solución
5 de **Intermediario 27** (200 mg, 0,97 mmol) en DCM (3,0 mL) a 0 °C bajo una
atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 3 h mientras se calentaba
a temperatura ambiente. El solvente se concentró bajo presión reducida y el
residuo se volvió a disolver en DCM (1,0 mL). La solución resultante se agregó
por goteo a una solución de **Intermediario 5** (221 mg, 0,97 mmol) y DIPEA
10 (0,851 mL, 4,87 mmol) en DCM (3,0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de
nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el solvente se
evaporó para proporcionar el producto en bruto como un sólido gomoso
amarillo oscuro. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV
utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de
15 B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 25 min de
ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 30x150 mm, 5 μm, columna Waters de
fase inversa, lo que proporcionó 74,5 mg del compuesto del título (22,39 %)
como un sólido (mezcla diastereomérica). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm
0,90-1,08 (m, 3H) 1,33-1,45 (m, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,63-1,77 (m, 2H) 1,85-
2,15 (m, 4H) 2,17-2,35 (m, 2H) 2,38-2,51 (m, 1H) 2,51-2,80 (m, 2H) 3,02-3,16
20 (m, 1H) 3,20-3,54 (m, 1H) 3,53-3,91 (m, 3H) 7,33-7,42 (m, 2H) 7,63 (s, 1H)
7,66-7,74 (m, 1H); HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₈N₃O₂ 342,21760 [M+H]⁺, se
encontró 342,21964.

Ejemplo 35 (primer Método)

4-{{(1S, 2S)-2-[[*(R)*-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]-ciclopropil}-benzamida

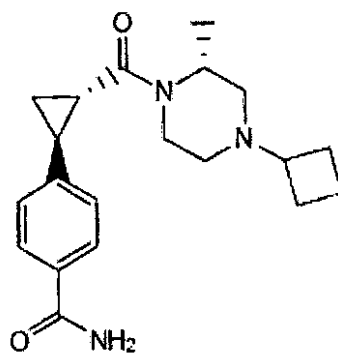


- 5 El **Intermediario 37** (389g, 1,90 moles) se mezcló en 2-MeTHF (6,7 L) a $t_{\text{jacket}}=25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (412 g, 2,09 moles, 82,1% p/p) en una porción. La suspensión de reacción se calentó hasta $t_{\text{jacket}}=55\text{ }^{\circ}\text{C}$. La evolución gaseosa disminuyó luego de aproximadamente 1h. La suspensión de reacción se calentó hasta $t_{\text{j}}=85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h y luego se enfrió a $t_{\text{j}}=50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se
- 10 agregaron **Intermediario 32** (490 g, 2,08 moles, 96,3% p/p) y TEA (290 mL, 2,09 moles) a la suspensión de reacción. Se usó 2-MeTHF (2 L) para lavar. La suspensión de reacción se calentó a $t_{\text{j}}=70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. El análisis de una muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento. La suspensión de reacción se enfrió a $t_{\text{j}}=20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó Na_2CO_3 1M en salmuera (2 L) y la
- 15 temperatura se ajustó a $t_{\text{j}}=40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 L). La fase orgánica se extrajo con 5% de H_3PO_4 en H_2O (1,5 L $\times$ 4 a $t_{\text{j}}=20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las fases acuosas combinadas se lavaron con DCM (1 L). Se produjo una separación de fases lenta. Las fases acuosas combinadas se basificaron hasta un pH de >11 con NaOH 5M y se extrajo con
- 20 DCM (1,2 L (2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a sequedad. El aceite residual se disolvió en acetonitrilo (1,2 L) a $t_{\text{j}}=50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregaron cuentas y la solución se agitó durante 30 min. a $t_{\text{j}}=40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió a $t_{\text{j}}=5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h y el producto se filtró. El secado al vacío a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó 372 g del Ejemplo 35 (1,04 moles, 100% p/p) como una primera

partida. El líquido madre se volvió a cristalizar de acetonitrilo y se pudo aislar la segunda partida del Ejemplo 35 (77 g, 0,21 moles, 98,7% p/p). Se aisló el Ejemplo 35 con un rendimiento total de 66%. El Ejemplo 35 corresponde al Ejemplo 8 (Isómero 1). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7,91 (br s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,54 y 4,36 (br s, 1H), 4,17 y 4,01 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,20 y 2,80 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,74 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,33 (br s, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,88-1,53 (m, 6H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,27 (br s, 3H), 1,12 (br s, 1H); LC-MS (ES): m/z 342 (M+1). Tiempo de ejecución de 1,68 min con el método analítico (Fase móvil: 5-90% de B; A: H₂O con 0,1% de ácido fórmico, B: CH₃CN, 8,6 min de ejecución) en XBridge C18, 3,0 x 50mm, tamaño de partícula de 2,5µm.

Ejemplo 35 (segundo método)

4-[(1S, 2S)-2-[(R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil]-ciclopropil]-benzamida

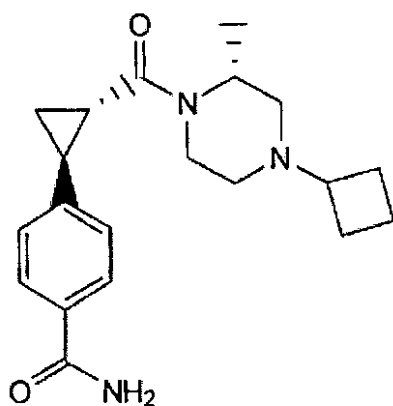


Se insufló N₂ en El **intermediario 39** (6,09 g, 18,83 mmol) en EtOH (125 mL) y H₂O (30 mL). A esto se agregó hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfnito-kP)platino (II) (0,050 g, 0,12 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La reacción se calentó durante otras 24 h, se concentró a sequedad y se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ y MeOH, de 2-10 % con base en 4 % hasta eluir la banda oscura visible seguido de una segunda purificación con un gradiente de acetona/heptano de 30-100 % para proporcionar 3,65 g del Ejemplo 35 (56,8 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,24 (br. s., 1H) 1,36 (br. s., 3H) 1,52-1,60 (m, 1H) 1,63-1,74 (m, 3H) 1,74-1,84 (m, 1H) 1,84-1,95 (m, 2H) 1,95-2,05 (m, 2 H) 2,24 (br. s., 1H) 2,40 (br. s., 1H) 2,60-2,72 (m, 2H) 2,82 (d, J=12,50 Hz, 1H) 2,94 y 3,36 (t, J=12,11 Hz, 1H) 4,01 y 4,28 (d, J=13,28 Hz, 1H) 4,35 y 4,62 (br. s., 1H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,77 (d, J=8,59 Hz, 2H). El producto se analizó en HPLC analítica MS utilizando el método de gradiente Zorbax (Fase móvil: 5-95% de B; A: H₂O con 0,05% de TFA, B: CH₃CN, 4,5 min de ejecución) en Zorbax SB C18, 4,6 x 30 mm, tamaño de partícula de 1,8 µm. MS m/z 342,3 [M+H]⁺ (ESI), Rt= 0,584 min. El producto se analizó en una SFC quiral (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 55% de EtOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 µm, para proporcionar una pureza enantiomérica de > 99 %, Rt 1,98 min. El Ejemplo 35 corresponde al Ejemplo 8 (Isómero 1). HRMS m/z calc. para C₂₀H₂₇N₃O₂ 342,2176 [M+H]⁺, se encontró 342,2176.

Ejemplo 35 (forma cristalina I)

4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida, Forma cristalina I



En un primer medio de preparación de la forma cristalina I, se agregó 20 mg de una forma amorfa de 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida a un recipiente. Se agregaron al recipiente 100µl de EtOAc para obtener una suspensión. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 días. El material sólido se aisló y se secó al aire.

En un segundo medio de preparación de la forma cristalina I, se agregaron 20 mg de una forma amorfa de 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida a un recipiente. Se agregaron al recipiente 100µL de acetonitrilo para obtener una suspensión. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 días. El material sólido se aisló y se secó al aire.

El material sólido que se obtuvo mediante al menos uno de los procedimientos antes mencionados se analizó mediante XRPD. En la Tabla 1 se muestran picos seleccionados. En la Figura 1 se muestra un modelo XRPD representativo. El modelo XRPD confirmó que el material sólido era la forma cristalina I.

Tabla 2: Picos XRPD seleccionados de la forma cristalina I

Pico	°2θ	Intensidad relativa (%)
1	4,6	51,7
2	7,6	43,2
3	11,8	30,8
4	14,1	20,9
5	15,3	48,7
6	15,5	100,0
7	15,9	36,9

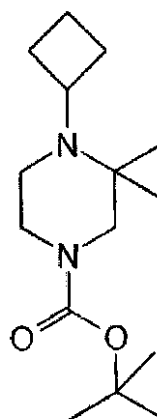
8	17,4	76,8
9	18,9	50,7
10	22,2	33,8

INTERMEDIARIOS

Intermediario 1

5 4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

10



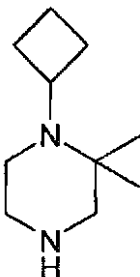
15 Se disolvió 3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (413 mg, 1,65 mmol) en DCE (15 mL). Se agregó TEA (1,148 mL, 8,23 mmol) seguido de ciclobutanona (231 mg, 3,29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (524 mg, 2,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se agregaron algunas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4

20 días, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo oscuro. El compuesto del título bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Intermediario 2

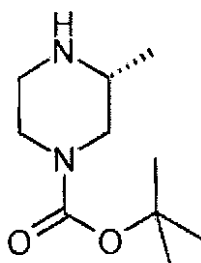
1-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazina



El **Intermediario 1** (0,443 g, 1,65 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó TFA (5,00 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío. El compuesto bruto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermediario 3

3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se disolvió (R)-2-metilpiperazina (5,025 g, 50,2 mmol) en DCM (100 mL). Se agregó por goteo una solución de anhídrido Boc (5,47 g, 25,1 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se filtró y concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (100 mL) al residuo, que se filtró nuevamente. El filtrado se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5,04 g del compuesto del título (50%) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (d, J=6,3 Hz, 3H) 1,45 (s, 9H)

1,56 (s, 1H) 2,30-2,46 (m, 1H) 2,65-2,72 (m, 1H) 2,74-2,76 (m, 2H) 2,93-2,95 (m, 1H) 3,93 (br s, 2H).

Intermediario 4

5 4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



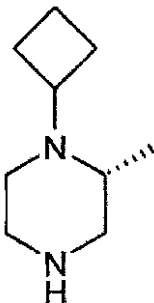
El **intermediario 3** (2,63 g, 13,1 mmol) se disolvió en DCE (60 mL). Se
15 agregaron ciclobutanona (1,38 g, 19,7 mmol) y ácido acético (0,75 mL, 13,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,18 g, 19,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na_2CO_3 sat. (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas
20 se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,58 g del compuesto del título (77%) como un aceite. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (d, $J=6,4$ Hz, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,61-1,70 (m, 2H) 1,81- 1,91 (m, 1H) 1,93-2,00 (m, 2H) 2,03-2,14 (m, 2H) 2,41-2,51 (m, 1H) 2,58-2,65 (m, 1H) 2,94- 3,05 (m, 1H) 3,06-3,16 (m, 1H) 3,29-3,58 (m, 3H).

25

30

Intermediario 5

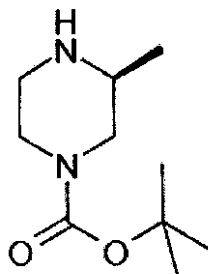
(R)-1-ciclobutil-2-metilpiperazina



Se disolvió el **Intermediario 4** (2,58 g, 10,2 mmol) en MeOH (30 mL). Se
agregó HCl 4 M en dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante la noche. Los elementos volátiles se evaporaron y el residuo
se disolvieron con una pequeña cantidad de MeOH. La solución se agregó por
goteo a una gran cantidad de Et₂O agitando vigorosamente. El precipitado se
filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 2,01 g del compuesto
del título (87%) como la sal de hidrocloreuro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm
1,48 (d, J=6,7 Hz, 3H) 1,80-1,97 (m, 2H) 2,31-2,46 (m, 3H) 2,58-2,77 (m, 1H)
3,15-3,28 (m, 1H) 3,38-3,50 (m, 1H) 3,54-3,81 (m, 5H) 4,00 (q, J=8,3, 16,6 Hz,
1H); MS m/z 155,37 [M+H]⁺ (ES⁺); [α]_D-12,95° (c 2,95, MeOH).

Intermediario 6

3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

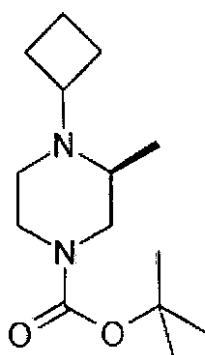


Se disolvió (S)-2-metilpiperazina (5,00 g, 49,9 mmol) en DCM (150 mL).
Se agregó por goteo, a 0°C, una solución de anhídrido Boc (5,47 g, 25,0 mmol)

en DCM (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se filtró y concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (100 mL) al residuo y se filtró nuevamente. El filtrado se saturó con K_2CO_3 y se extrajo con Et_2O (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4,92 g del compuesto del título (49%) como un sólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,03 (d, $J=6,3$ Hz, 3H) 1,45 (s, 9H) 1,53 (br. s, 1H) 2,38 (t, $J=11,8$ Hz, 1 H) 2,65-2,72 (m, 1H) 2,74-2,76 (m, 2H) 2,92-2,95 (m, 1H) 3,92 (br. s, 2H).

Intermediario 7

4-ciclobutil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



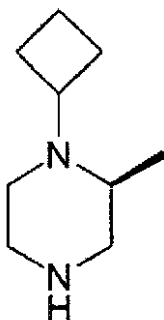
El **Intermediario 6** (3,00 g, 15,0 mmol) se disolvió en DCE (65 mL). Se agregaron ciclobutanona (1,58 g, 22,5 mmol) y ácido acético (0,86 mL, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó en porciones $NaBH(OAc)_3$ (4,76 g, 22,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na_2CO_3 sat. (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3,45 g del compuesto del título (90%) como un aceite. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 (d, $J=6,5$ Hz, 3H) 1,41 (s, 9H) 1,54-1,73 (m, 2H) 1,89-1,96 (m, 1H) 2,00-2,14 (m, 3H) 2,26 (br. s, 1H) 2,65 (br. s, 2H) 2,99-3,10 (m, 1H) 3,20 (br. s, 1H) 3,46 (br. s, 3H).

Intermediario 8

(S)-1-ciclobutil-2-metilpiperazina

5

10



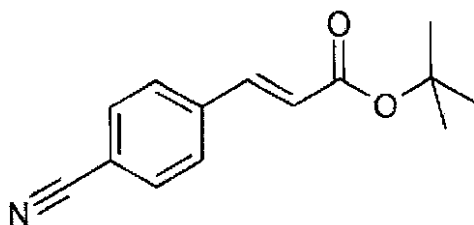
El **Intermediario 7** (3,45 g, 13,6 mmol) se disolvió en MeOH (40 mL). Se agregó HCl 4M en dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los elementos volátiles bajo presión reducida y el residuo se disolvió con una pequeña cantidad de MeOH. La solución se agregó por goteo una gran cantidad de Et₂O agitando vigorosamente. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 2,32 g del compuesto del título (75%) como la sal de hidrocloreto. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,46-1,50 (m, 3H) 1,81-1,97 (m, 2H) 2,35-2,46 (m, 3H) 2,58-2,79 (m, 1H) 3,15-3,28 (m, 1H) 3,39-3,51 (m, 1H) 3,54-3,82 (m, 5H) 4,01 (m, 1H); MS m/z 155,42 [M+H]⁺ (ES⁺); [α]_D +23,43° (c 4,0, MeOH).

25

Intermediario 9

3-(4-cianofenil)acrilato de (E)-terc-butilo

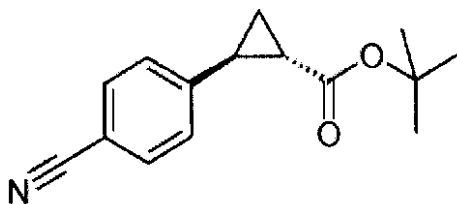
30



Un recipiente de tres picos secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética, un termómetro, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se cargó con NaH (3,96 g, 94,7 mmol) y THF anhidro (120 mL). Se agregó por goteo dietilfosonoacetato de terc-butilo (23,2 mL, 94,7 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) mediante un embudo de adición durante un período de 30 min. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. Una solución de 4-cianobenzaldehído (11,3 g, 86,1 mmol) disuelto en THF anhidro (20 mL) se agregó a la mezcla de reacción por goteo mediante un embudo de adición durante un período de 30 min. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con MTBE (200 mL) y NH_4Cl sat. (150 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con 25 mL de agua y 25 mL de NH_4Cl sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 20,0 g del compuesto del título como un sólido (100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm 1,56 (s, 9H) 6,47 (d, $J=16$ Hz, 1H) 7,58 (d, $J=16$ Hz, 1H) 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H) 7,68 (d, $J=8$ Hz, 2H).

Intermediario 10

2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxilato de trans-terc-butilo

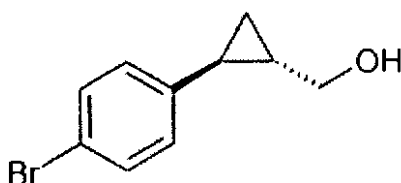


Se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio (37,9 g, 172,4 mmol) en DMSO (450 mL) bajo nitrógeno. Se agregó terc-butoxido de sodio (16,5 g, 172,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó **Intermediario 9** (20 g, 86,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición secuencial de MTBE (500 mL) y salmuera (300 mL). Se separó la

capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc 95:5 a 90:10), para proporcionar 11,6 g del compuesto del título (54%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm 1,29-1,23 (m, 1H) 1,49 (s, 9H) 1,57-1,69 (m, 1H) 1,83-1,96 (m, 1H) 2,40-2,53 (m, 1H) 7,18 (d, $J=8$ Hz, 2H) 7,57 (d, $J=8$ Hz, 2H).

Intermediario 11

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



Una solución de dietil zinc (1,1 M, 695 mL, 765 mmol) en hexanos se agregó a un recipiente de fondo redondo de tres picos secado a la llama que contenía 450 mL de DCM bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 0-5°C. Se agregó lentamente TFA (59 mL, 765 mmol) a la solución enfriada de dietil zinc. Después de completarse la adición, la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Una solución de CH_2I_2 (62 mL, 765 mmol) en 50 mL de DCM se agregó a la mezcla. Después de 20 min de agitación adicionales, se agregó una solución de 3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (81,6 g, 382,9 mmol) en 450 mL de DCM. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El reactivo sobrante se inactivó mediante la adición lenta de 500 mL de HCl 1M. La capa acuosa superior se separó y se extrajo con 200 mL de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 500 mL de una mezcla de NH_4Cl sat. y NH_4OH (9:1 v/v), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, heptano/EtOAc 10:1), para proporcionar 76,1 g del

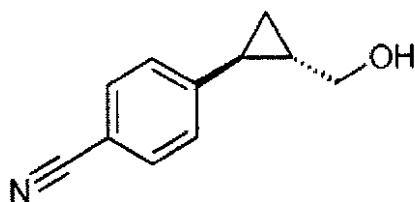
compuesto del título como un sólido (87,5 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 0,90-1,00 (m, 2H) 1,36-1,48 (m, 1H) 1,75-1,85 (m, 1H) 3,62 (t, $J=6$ Hz, 2H) 6,95 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 7,38 (d, $J=8,5$ Hz, 2H).

5

Intermediario 12

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

10



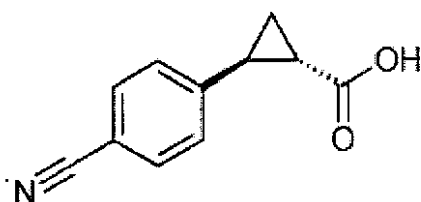
Un recipiente de fondo redondo se cargó con Intermediario 11 (10,0 g, 44 mmol), dimetilacetamida (125 mL), trihidrato de hexacianferrato de potasio (II) (24,2 g, 22 mmol), acetato de paladio (II) (1,3 g, 2,2 mmol), DABCO (1,3 g, 4,4 mmol) y carbonato de sodio (12,2 g, 44 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 150°C bajo nitrógeno durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con EtOAc (200 mL). El filtrado combinado y el lavado se diluyeron con más EtOAc (200 mL), se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, DCM/MeOH 99:1) para proporcionar 10,5 g del compuesto del título (55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 1,00-1,15 (m, 2H) 1,47-1,58 (m, 1H) 1,88-1,94 (m, 1H) 3,56-3,76 (m, 2H) 7,15 (d, $J=8,5$ Hz, 2H) 7,55 (d, $J=8,5$ Hz, 2H).

25

Intermediario 13 (primer Método)

Ácido trans-2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico

30



5

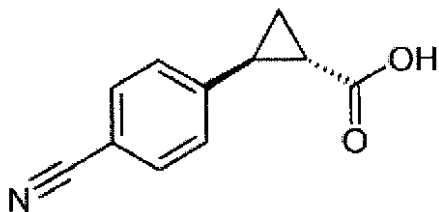
El Intermediario 12 (11,2 g, 64,7 mmol) se disolvió en acetona (100 mL). La solución se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó reactivo de Jones (65 mL) durante un período de 30 min. Después de completar la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 2-propanol (100 mL). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 mL). Se agregó MgSO_4 y se continuó agitando durante otros 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (200 mL), se lavó con 2 x 75 mL de agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida. El producto un bruto se purificó mediante trituración con EtOAc (20 mL) para proporcionar 5,2 g del compuesto del título (43%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39-1,46 (m, 1H) 1,47-1,55 (m, 1H) 1,90-1,98 (m, 1H) 2,45-2,55 (m, 1H) 7,38 (d, $J=8,2\text{ Hz}$, 2H) 7,73 (d, $J=8,2\text{ Hz}$, 2H).

20 Preparación del reactivo de Jones: el reactivo de Jones se preparó disolviendo 26,7 g de CrO_3 en 23 mL H_2SO_4 concentrado y diluyendo la mezcla a 100 mL con agua.

Intermediario 13 (segundo Método)

25

Ácido trans-2-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxílico

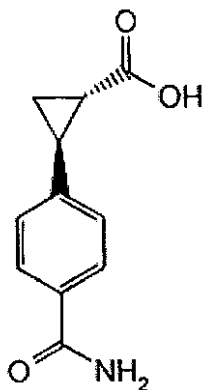


30

El Intermediario 10 (11,6 g, 47,7 mmol) se disolvió en MeOH (55 mL). Se agregó una solución de NaOH (5,7 g, 143,1 mmol) en agua (30 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a un tercio de su volumen y se diluyó mediante la adición de 50 mL de NaOH 0,5 M. La mezcla resultante se lavó con 2 x 25 mL de MTBE. La capa acuosa se separó y se acidificó mediante la adición de HCl concentrado hasta un pH de 1. La fase acuosa acidificada se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto un bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM:MeOH 99:1 a 90:10), para proporcionar 3,1 g del compuesto del título (36,4%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm 1,37-1,46 (m, 1H) 1,47-1,55 (m, 1H) 1,87-1,98 (m, 1H) 2,43-2,49 (m, 1H) 7,38 (d, J=8 Hz, 2H) 7,74 (d, J=8 Hz, 2H) 12,43 (s, 1H).

Intermediario 14

Ácido trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarboxílico



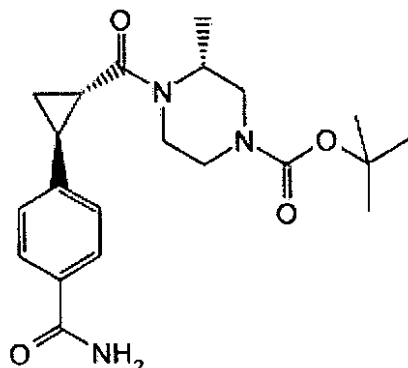
El **Intermediario 13** (3,4 g, 18,16 mmol) se disolvió en tBuOH (90 mL). Se agregó KOH molido (5,10 g, 90,81 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó hasta un pH de 4-5 con HCl 1M. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3,06 g del compuesto del título (82 %) como un sólido. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,42 (ddd, $J=8,50$, 6,35, 4,69 Hz, 1H) 1,55-1,62 (m, 1H) 1,91 (ddd, $J=8,50$, 5,37, 4,10 Hz, 1H) 2,52 (ddd, $J=9,18$, 6,25, 4,10 Hz, 1H) 7,20-7,26 (m, 2H) 7,76-7,83 (m, 2H); MS m/z 206,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ES+).

Intermediario 15

4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

15

20



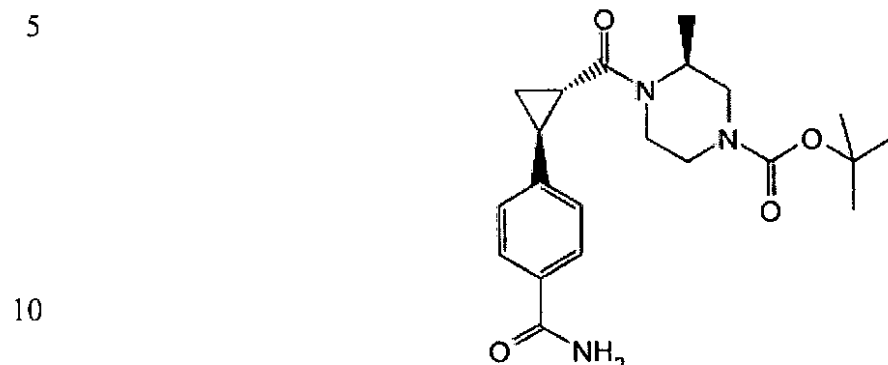
25

30

El **Intermediario 14** (450 mg, 2,19 mmol) se disolvió en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1,149 mL, 6,58 mmol) seguido de HOBT (444 mg, 3,29 mmol), EDC (631 mg, 3,29 mmol) e **Intermediario 3** (527 mg, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO_3 sat, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 388,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI).

Intermediario 16

4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



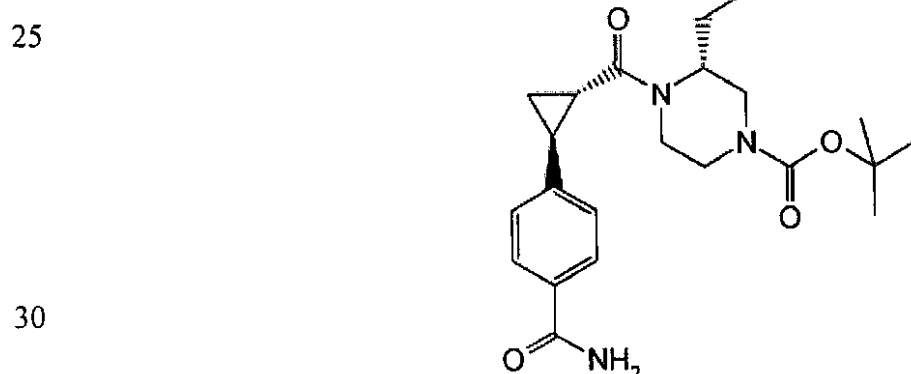
El **Intermediario 14** (450 mg, 2,19 mmol) se disolvió en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1,149 mL, 6,58 mmol) seguido de HOBT (444 mg, 3,29 mmol), EDC (631 mg, 3,29 mmol) e **Intermediario 6** (527 mg, 2,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en EtOAc lavado con HCl 1M y NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 388,31 [M+H]⁺ (ESI).

15

20

Intermediario 17

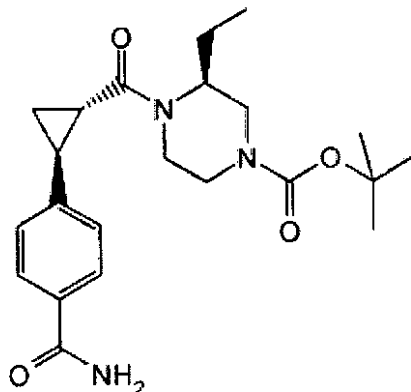
4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



El **Intermediario 14** (300 mg, 1,46 mmol) se disolvió en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (0,766 mL, 4,39 mmol) seguido de HOBT (296 mg, 2,19 mmol), EDC (420 mg, 2,19 mmol) y (R)-terc-butil 3-etilpiperazina-1-carboxilato (376 mg, 1,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ m, columna Waters de fase inversa, para proporcionar 470 mg del compuesto del título (80 %) como un sólido blanco cristalino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,72 (t, J=7,42 Hz, 1H) 0,84-1,00 (m, 2H) 1,34-1,44 (m, 1H) 1,46 (s, 9H) 1,50-1,80 (m, 3H) 2,24-2,58 (m, 2H) 2,97 (br. s., 3H) 3,92-4,11 (m, 2,5H) 4,11-4,27 (m, 0,5H) 4,28-4,39 (m, 0,5H) 4,43-4,56 (m, 0,5H) 7,21-7,30 (m, 2H) 7,80 (d, J=8,59 Hz, 2H); MS m/z 402,33 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 18

4-(trans-2-(4-carbamoylfenil)ciclopropanocarbonil)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



El **Intermediario 14** se disolvió en DMF (15 mL). Se agregó DIPEA (0,766 mL, 4,39 mmol) seguido de HOBT (296 mg, 2,19 mmol), EDC (420 mg, 2,19 mmol) y 3-etilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (376 mg, 1,75

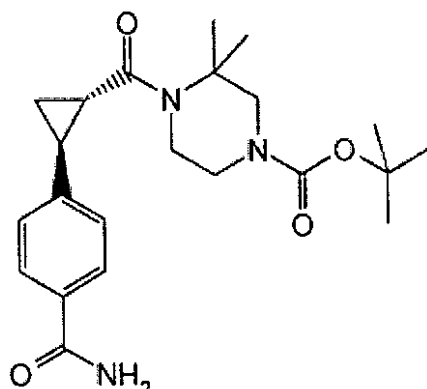
mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ m, columna Waters de fase inversa, para proporcionar 455mg del compuesto del título (77 %) como un sólido blanco cristalino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,72 (t, J= 7,42 Hz, 1H) 0,82-1,01 (m, 2H) 1,34-1,42 (m, 1H) 1,45 (s, 9 H) 1,50-1,79 (m, 3H) 2,25-2,50 (m, 2H) 2,73-3,20 (m, 3H) 3,91-4,11 (m, 2,5H) 4,19 (br. s., 0,5H) 4,33 (br. s., 0,5H) 4,50 (br. s., 0,5 H) 7,19-7,34 (m, 2H) 7,81 (d, J=8,59 Hz, 2H); MS m/z 402,32 [M+H]⁺ (ESI).

15

Intermediario 19

4-(trans-2-(4-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

20



25

El **Intermediario 14** se disolvió en DMF (20 mL). Se agregó DIPEA (1,021 mL, 5,85 mmol) seguido de HOBT (395 mg, 2,92 mmol), EDC (561 mg, 2,92 mmol) y 3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (587 mg, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

30

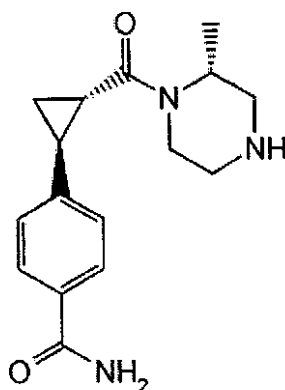
noche, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en DCM, se lavó con y HCl 1M NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa UV utilizando método de gradiente reducido de pH elevado (Fase móvil: 30-50% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 30 min de ejecución) en XBridge Prep C18 OBD, 50x250 mm, 10 μ m, columna Waters de fase inversa, para proporcionar 412 mg del compuesto del título (52,6 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22-1,35 (m, 1H) 1,38-1,55 (m, 9H) 1,71 (br. s., 1H) 1,94 (br. s., 1H) 2,47 (br. s., 1H) 2,88 (s, 3H) 2,96 (s, 3H) 3,32-3,59 (m, 4H) 3,65-3,85 (m, 2H) 5,77 (br. s., 1H) 6,16 (br. s., 1H) 7,17 (d, J= 8,20 Hz, 2H) 7,75 (d, J=8,20 Hz, 2H); MS m/z 402,21 [M+H]⁺ (ESI).

15

Intermediario 20

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

20



25

El **Intermediario 15** (849 mg, 2,19 mmol) se disolvió en DCM (10,0 mL). Se agregó TFA (5,00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los extractos volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,33 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,37-1,52 (m, 3 H) 1,65 (br. s., 1H) 2,26-2,39 (m, 1H) 2,51 (br.

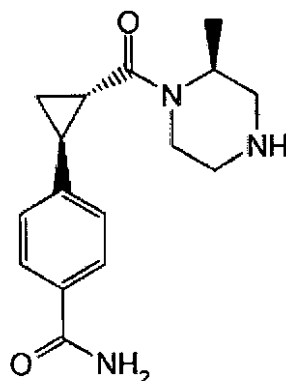
30

s., 1H) 3,11 (br. s., 1H) 3,21-3,45 (m, 4H) 7,27 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,81 (d, J=8,20 Hz, 2H).

Intermediario 21

5 4-(trans-2-((S)-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida

10



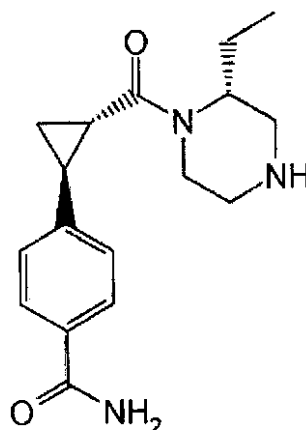
El **Intermediario 16** (849 mg, 2,19 mmol) se disolvió en DCM (10 mL).
15 Se agregó TFA (5,00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) □ ppm 1,28-1,37 (m, 3H) 1,37-1,52 (m, 3 H) 1,65 (br. s., 1H) 2,28-2,39 (m, 1H) 2,51 (br. s., 1H)
20 3,10 (br. s., 1H) 3,38 (m, 4H) 7,27 (d, J=8,20 Hz, 2H) 7,81 (d, J=8,20 Hz, 2H).

Intermediario 22

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

25

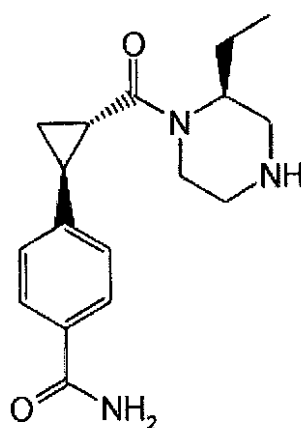
30



El **Intermediario 17** (445 mg, 1,11 mmol) se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó TFA (2,50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,68-0,84 (m, 1,5H) 0,85-1,05 (m, 3,5H) 1,39-1,50 (m, 1,5H) 1,66-1,80 (m, 0,5H) 2,26-2,50 (m, 2H) 3,01-3,11 (m, 1H) 3,32-3,43 (m, 4H) 4,43-4,82 (m, 2H) 7,21-7,31 (m, 2H) 7,77-7,86 (m, 2H).

Intermediario 23

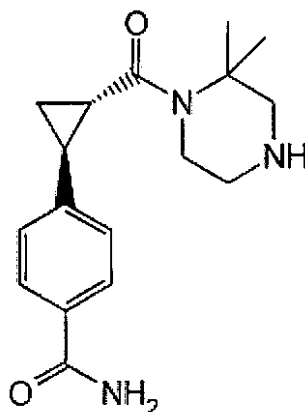
4-(trans-2-((S)-2-etilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



El **Intermediario 18** (429 mg, 1,07 mmol) se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó TFA (2,50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,68-0,85 (m, 1,5H) 0,85-1,09 (m, 3,5H) 1,44 (ddd, $J=8,20, 6,45, 4,49$ Hz, 1,5H) 1,67-1,81 (m, 0,5H) 2,26-2,50 (m, 2 H) 3,01-3,15 (m, 1H) 3,32-3,43 (m, 4H) 4,45-4,84 (m, 2H) 7,17-7,34 (m, 2H) 7,81 (d, $J=8,59$ Hz, 2H).

Intermediario 24

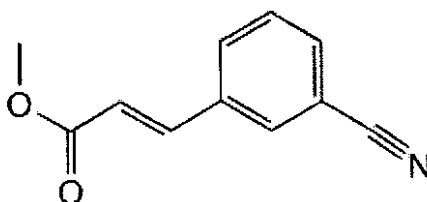
4-(trans-2-(2,2-dimetilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida



El **Intermediario 19** (392 mg, 0,98 mmol) se disolvió en DCM (7 mL). Se agregó TFA (3,50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,38 (ddd, $J=8,40$, 6,25, 4,49 Hz, 1H) 1,50-1,63 (m, 1H) 2,21-2,28 (m, 1H) 2,43 (ddd, $J=9,08$, 6,15, 4,30 Hz, 1H) 2,86 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 3,19 (s, 2H) 3,37 (t, $J=5,66$ Hz, 2H) 3,90 (q, $J=5,47$ Hz, 2H) 7,26 (d, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,80 (d, $J=8,20$ Hz, 2H); MS m/z 302,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI).

Intermediario 25

3-(3-cianofenil)acrilato de (E)-metilo

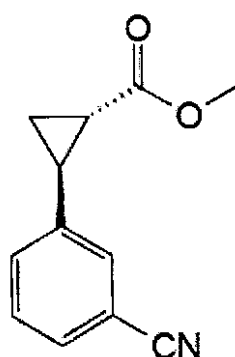


Se disolvió 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (20,83 g, 114,39 mmol) en THF (500 mL). Se agregó hidruro de sodio (4,58 g, 114,39 mmol) en

pequeñas porciones. Se agregó 3-formilbenzonitrilo (10 g, 76,26 mmol) disuelto en 50 mL de THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con heptano, se lavó con H₂O, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró in heptano, se filtró, se lavó con heptano y se secó al vacío, para proporcionar 13,26 g del compuesto del título (93 %) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 3,83 (s, 3H) 6,50 (d, J=16,02 Hz, 1H) 7,52 (t, J=7,81 Hz, 1 H) 7,61-7,84 (m, 4H).

Intermediario 26

2-(3-cianofenil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



Se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio (4,23 g, 19,23 mmol) en DMSO (160 mL). Se agregó terc-butóxido de potasio (2,158 g, 19,23 mmol) y la mezcla se calentó hasta disolverse completamente. Se agregó intermediario 25 (3,0 g, 16,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 4 h a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice mediante MPLC utilizando 0-5% de MeOH en DCM para proporcionar 0,771 g del compuesto del título (23,91 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1,34 (ddd, J=8,50, 6,35, 4,69 Hz, 1H) 1,63-1,72 (m, 1H) 1,93 (ddd, J=8,50, 5,37, 4,10 Hz, 1H) 2,56 (ddd, J= 9,28, 6,35, 4,30 Hz, 1H) 3,74 (s, 3H) 7,32-7,44 (m, 3H) 7,48-7,54 (m, 1H);

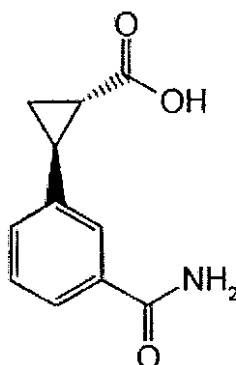
MS m/z 201,92 $[M+H]^+$ (ESI).

Intermediario 27

Ácido trans-2-(3-carbamoilfenil)ciclopropanocarboxílico

5

10



15

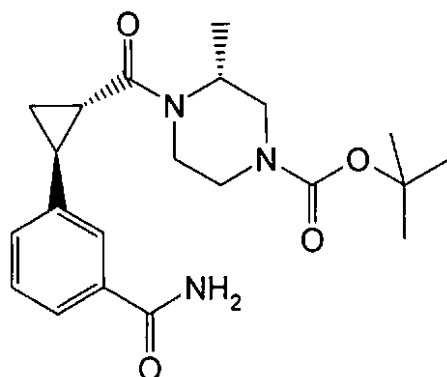
20

El **Intermediario 26** (771 mg, 3,83 mmol) se disolvió en tBuOH (80 mL). Se agregó KOH molido (1,075 g, 19,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se disolvió en H₂O. La fase acuosa se acidificó hasta un pH de 2-3 con HCl 2M. El precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar 481 mg del compuesto del título (61,2 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) □ ppm 1,43 (ddd, $J=8,40, 6,45, 4,69$ Hz, 1H) 1,52-1,62 (m, 1H) 1,85-1,95 (m, 1H) 2,53 (ddd, $J=9,18, 6,45, 4,30$ Hz, 1H) 7,31-7,44 (m, 2H) 7,64 (t, $J=1,76$ Hz, 1H) 7,71 (ddd, $J=7,23, 1,95, 1,76$ Hz, 1H); MS m/z 205,91 $[M+H]^+$ (ESI).

25

Intermediario 28

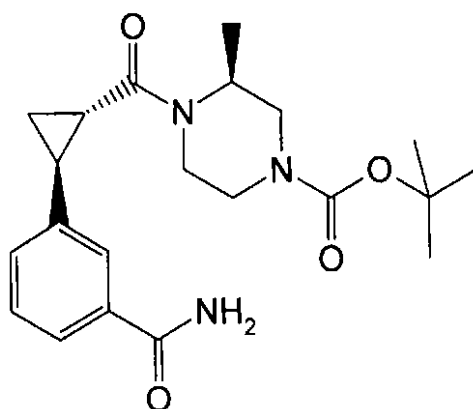
4-(trans-2-(3-carbamoilfenil)ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



El **Intermediario 27** (110 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DMF (10 mL). Se agregó DIPEA (0,281 mL, 1,61 mmol) seguido de HOBt (109 mg, 0,80 mmol), EDC (154 mg, 0,80 mmol) e **Intermediario 3** (129 mg, 0,64 mmol). La
5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 137 mg del compuesto del título (66,2 %) como un sólido gomoso anaranjado. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa
10 sin purificación adicional. MS *m/z* 388,27 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 29

4-(trans-2-(3-carbamoylphenyl)cyclopropanecarbonyl)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



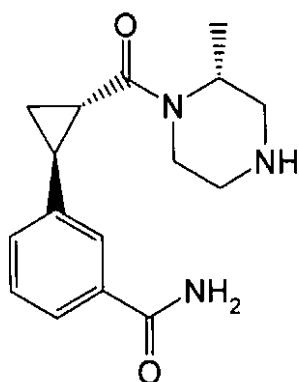
15

El **Intermediario 27** (110 mg, 0,54 mmol) se disolvió en DMF (10 mL). Se agregó DIPEA (0,281 mL, 1,61 mmol) seguido de HOBt (109 mg, 0,80

mmol), EDC (154 mg, 0,80 mmol) e **Intermediario 6** (129 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con HCl 1M y NaHCO₃ sat, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 133 mg del compuesto del título (64,1 %) como un sólido gomoso anaranjado. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* 388,27 [M+H]⁺ (ESI).

Intermediario 30

10 3-(trans-2-((R)-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)benzamida

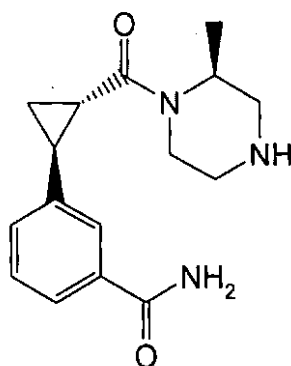


El **Intermediario 28** (135 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DCM (2,5 mL). Se agregó TFA (1,25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un sólido gomoso anaranjado oscuro. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) □ ppm 1,23-1,49 (m, 5H) 1,61 (br. s., 1H) 2,31 (dq, *J*=8,74, 4,51 Hz, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 2,86 (s, 1H) 3,00 (s, 1H) 3,02 -3,30 (m, 2H) 3,33- 3,43 (m, 2H) 7,39 (d, *J*=4,69 Hz, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,71 (t, *J*=3,71 Hz, 1 H).

20

Intermediario 31

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

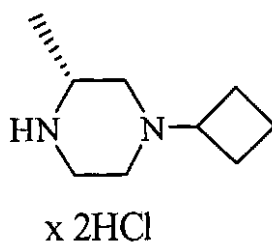


El **Intermediario 29** (130 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (2,5 mL). Se agregó TFA (1,25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un sólido gomoso anaranjado oscuro. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,22-1,52 (m, 5H) 1,62 (br. s., 1H) 2,25-2,36 (m, 1H) 2,51 (br. s., 1H) 2,86 (s, 1H) 3,00 (s, 1H) 3,05-3,30 (m, 3H) 3,34-3,44 (m, 1H) 7,39 (d, $J=4,69$ Hz, 2H) 7,65 (s, 1H) 7,67-7,75 (m, 1H).

10

Intermediario 32

(*R*)-1-ciclobutil-3-metilpiperazina $\times$ 2HCl



Se disolvió (*R*)-*boc*-2-metilpiperazina (350 g, 1,71 moles, 98% p/p), comercializada por Lanzhou Boc Chemical Co., en EtOH (2,75 L) a $t_{\text{jacket}}=20$ °C. Se agregó ácido acético (1,37 L) en una porción seguido por la adición de ciclobutanona (184 g, 2,57 moles). El recipiente de carga se lavó con EtOH (250 mL) y la solución amarilla clara se dejó en agitación a $t_{\text{j}}=20$ °C durante 1 h. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (497 g, 2,48 moles, 95% p/p) en 20 porciones durante 90 min. Se usó EtOH (340 mL) para lavar. La mezcla de reacción se dejó en

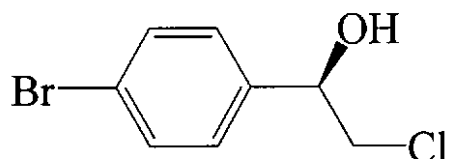
15

20

agitación durante 2 h. Se analizó una muestra GC utilizando columna HP-5MS (longitud 25 m, ID 0,32 mm, película 0,52 μm) con un gradiente Método (2 min a 60 °C seguido de 25 °C/min durante 8 min y 2 min a 260 °C). Temperatura de la entrada frontal=200 °C utilizando He como un gas y un detector de temperatura=300 °C. Se agregó más $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30 g, 0,14 moles) y se completó la reacción en 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a $t_f=0$ °C antes de desactivarse con NaOH 5M (5,5 L). Se destiló al vacío EtOH a $t_f=50$ °C. La fase de H_2O se extrajo con tolueno (5,5 L) a $t_f=20$ °C. La fase orgánica se combinó con una segunda carga, se comenzó con (*R*)-*boc*-2-metilpiperazina (300 g, 1,47 moles, 98% p/p). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a $t_f=50$ °C a aproximadamente 2 L. La solución de tolueno que se obtuvo con el **Intermediario** se puede almacenar a 5 °C durante varios días. La solución de tolueno se diluyó con 2-propanol (2 L) a $t_f=10$ °C y se agregó HCl en 2-propanol (1,06 L, 6,36 moles, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) durante 30 min. La solución de reacción se calentó hasta $t_f=48$ °C. HCl en 2-propanol (2,12 L, 12,72 moles, 6M) diluido en 2-propanol (2 L) que se agregó durante 2 h a temperatura interna=46 °C. La solución de reacción se mantuvo a $t_f=48$ °C durante 3 h adicionales antes de enfriarse a $t_f=0$ °C durante 1 h. Se agregó una mezcla con cuentas (0,4 L de solución de reacción con **Intermediario 32** (0,2 g, 0,89 mmoles)). La mezcla de reacción se dejó en agitación a $t_f=0$ °C durante la noche y el producto se filtró. El secado al vacío a 40 °C proporcionó el **Intermediario 32** (620 g, 2,63 moles, 96,3% p/p), 83% de rendimiento. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 12,46 (s, 1H), 10,13 (s, 2H), 3,35-3,74 (m, 6H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,32 (d, 3H, $J=6,4$ Hz); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6): δ 58,50, 49,62, 48,13, 44,30, 24,48, 24,38, 15,25, 13,26.

Intermediario 33

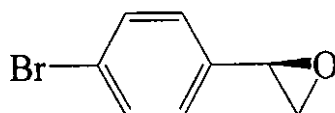
(*R*)-1-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-etanol



Se mezcló dimetilsulfuro de borano (2,0 kg, 24,8 moles, 94% p/p) en tolueno (8 L) a $t_j=20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó (*R*)-(+)-metil-CBS-oxazaborolidina (2,6 kg, 2,74 moles, 1M) como una solución de tolueno. El recipiente de carga se lavó con tolueno (0,5 L) y la t_j se estableció a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se disolvió 1-(4-bromo-fenil)-2-cloro-etanona (7,84 kg, 33,6 moles), comercializada por Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd, en 2-MeTHF (75 L) en un recipiente aparte y cuando la temperatura interna superó los $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el primer recipiente, se agregó la solución de 2-MeTHF durante 3 h. El último recipiente se lavó con 2-MeTHF (2 L) y se agregó a la mezcla de reacción, que se dejó en agitación a $t_j=45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. El análisis de la muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B; A: 5% de CH_3CN en H_2O con 0,1% de TFA, B: 95% de CH_3CN en H_2O con 0,085% de TFA, 10 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió a $t_j=10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se desactivó lentamente con MeOH (36 L). El primer litro de MeOH se agregó durante 30 min. y el resto durante 30 min. adicionales. Se destiló MeOH al vacío a $t_j=50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución orgánica restante se enfrió a $t_j=20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se lavó con HCl 1M en H_2O (7 L de HCl conc + 73 L de H_2O) y se concentró al vacío a $t_j=50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente 40 L. El **Intermediario 33** se obtuvo en una solución 2-MeTHF que se puede almacenar a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 h o se utilizó directamente en la etapa sintética siguiente.

Intermediario 34

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

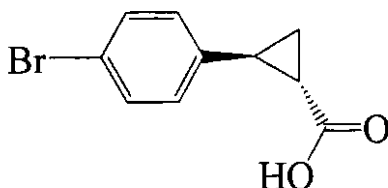


Se agregó Aliquat ® 175 (cloruro de metil tributil amonio) (1,12 kg, 4,75 moles) al **Intermediario 33** como una solución 2-MeTHF (33,6 moles, 40 L) a $t_j=20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó NaOH (5,1 kg, 57,4 moles, 45% p/p) diluido en H_2O (2 L) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación a $t_j=20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. El análisis de la muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B; A: 5% de CH_3CN en H_2O con 0,1% de TFA, B: 95% de CH_3CN en H_2O con 0,085% de TFA, 10 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 25 L). Se agregó 2-MeTHF (25 L) y la fase orgánica concentró al vacío a $t_j=50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente 30 L. Se obtuvo el **Intermediario 34** en una solución de 2-MeTHF, que se puede almacenar a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 140 h o se utilizó directamente en la etapa sintética siguiente.

15

Intermediario 35 (primer método)

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



Se disolvió fosfonoacetato de trietilo (10,5 L, 51,9 moles, 98% p/p) en 2-MeTHF (14 L) a $t_j=-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó hexil litio en hexano (21 L, 48,3 moles, 2,3 M) a un ritmo que mantuvo la temperatura interna por debajo de 0°C . El recipiente de carga se lavó con 2-MeTHF (3 L) y la solución de reacción se dejó en agitación a $t_j=10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó **Intermediario 34** como una solución de 2-MeTHF (33,6 moles, 30 L) durante 20 min. El recipiente de carga se lavó con 2-MeTHF (2 L) y la solución de reacción se dejó en agitación a $t_j=65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante por lo menos 16 h con al menos 3 h a $t_j=75\text{ }^{\circ}\text{C}$. El análisis de la muestra en HPLC utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B;

A: 5% de CH₃CN en H₂O con 0,1% de TFA, B: 95% de CH₃CN en H₂O con 0,085% de TFA, 10 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm indicó la total conversión del intermediario etil éster del ácido (1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropanocarboxílico. La solución de reacción se enfrió a t_j=20 °C. Se agregó NaOH (7,6 kg, 85,5 moles, 45% p/p) disuelto en H₂O (12 L) durante 20 min. La solución de reacción que se obtuvo se dejó en agitación a t_j=60 °C durante por lo menos 2 h. El análisis de la muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B; A: 5% de CH₃CN en H₂O con 0,1% de TFA, B: 95% de CH₃CN en H₂O con 0,085% de TFA, 10 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm. La solución de reacción se enfrió a t_j=20 °C, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con H₂O (37 L). Las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de <3,5 con H₃PO₄ (9 L, 131 moles, 85% p/p) se diluyó en H₂O (12,5 L). Se usaron solamente 17 L del H₃PO₄ diluido (aq) para obtener un pH<3,5. La fase ácida se extrajo con 2-MeTHF (2 (15 L). Las fases orgánicas combinadas y el lavado con 2-MeTHF (2 L) se concentraron al vacío a t_j=50 °C a aproximadamente 11 L. La solución 2-MeTHF se diluyó con EtOH (14,5 L) a t_j=35 °C y se agregó H₂O (16 L) durante 20 min. La solución de reacción se enfrió a t_j=28 °C. Se agregaron cuentas (16 g, 0,066 moles) y la solución se agitó durante 2 h a t_j=28 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t_j=0 °C durante 6 h y se dejó en agitación durante al menos 1 h. Se agregó H₂O adicional (8 L) durante 40 min. y el producto se filtró y se lavó con H₂O fría (10 L). El secado al vacío a 40 °C proporcionó 6,18 kg del **Intermediario 35** (21,5 moles, 84% p/p), 64% de rendimiento en cuatro etapas a partir de 7,84 kg de 1-(4-bromo-fenil)-2-cloro-etanona (33,6 moles).

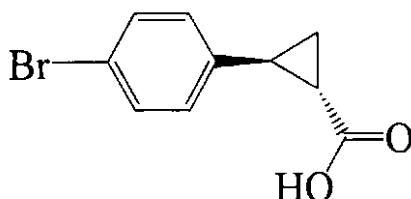
Recristalización del **Intermediario 35**: se mezclaron dos cargas del **intermediario 35** (6,18 + 7,04 kg) en EtOH (52 L) y se calentó a t_j=70 °C. Se agregó H₂O (52 L). La solución de reacción se enfrió a t_j=30 °C durante 2,5 h. Se agregó H₂O (16 L) durante 20 min. y la cristalización se enfrió a t_j = 20 °C

durante 3 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de H₂O (8 L) y EtOH (2 L). El secado al vacío a 40 °C proporcionó 10,0 kg de **Intermediario 35** (41,5 moles, 88% p/p), que se volvió a disolver en tolueno (39 L) e isooctano (57 L) a $t_j=60$ °C. Se obtuvo una solución clara. La solución de reacción se enfrió a $t_j=45$ °C y se dejó en agitación durante 1 h, luego se enfrió a $t_j=20$ °C durante 2 h. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno (4 L) e isooctano (36 L) en dos porciones. El secado al vacío a 40 °C proporcionó 7,4 kg de **Intermediario 35** (29,8 moles, 97% p/p), 44% de rendimiento en cuatro etapas a partir de 7,84 + 7,93 kg 1-(4-bromo-fenil)-2-cloro-etanona (67,5 moles). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,36 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J=8 Hz), 7,13 (d, 2H, J=8 Hz), 2,39 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,33 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 173,76, 139,88, 131,20, 128,24, 119,14, 24,73, 24,31, 16,78; LC-MS (ES): m/z 239 (M-1 (Br⁷⁹)) y 241 (M-1 (Br⁸¹)).

R_t = 5,03 min con el método analítico (Fase móvil: 5-90% de B; A: H₂O con 0,1% ácido fórmico, B: CH₃CN, 8,6 min de ejecución) en XBridge C18, 3,0 x 50mm, tamaño de partícula de 2,5 μ m.

Intermediario 35 (segundo método)

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



20

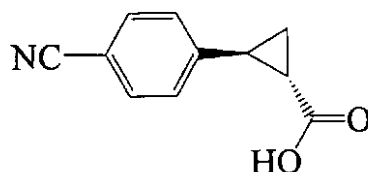
A una solución agitada de ácido (trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (6,52 g, 27,04 mmol), que se puede preparar de conformidad con el 4to proceso de la página 82 de WO 2009/024823, en 400 mL de EtOH se agregó una solución de (R)-(+)-1-(1-Naftilo)etilamina (4,63g, 4,37 mL, 27,04 mmol) en 100 mL de EtOH seguido de 25 mL de H₂O. Esto se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 40 mL de EtOH/H₂O fría (20/1) para proporcionar 3,18 g de sal como

25

un sólido blanco (58 % de recuperación) equivalente a 1,86 g de ácido libre. Esto se recogió en NaOH 2 N y se extrajo 5 veces con EtOAc. La fase acuosa se colocó en un evaporador giratorio para eliminar el EtOAc sobrante. La solución resultante transparente se transfirió a un recipiente Erlenmeyer, se enfrió en un baño de hielo y se agregó por goteo HCl conc. Mientras se agitaba hasta lograr un pH de 4. El sólido resultante se recogió por filtración lo que proporcionó 1,63 g del **Intermediario 35**. El producto se analizó mediante quiral SFC (detección de UV) utilizando el método isocrático (Fase móvil: 25% de MeOH con 0,1% de DMEA, CO₂ supercrítico) en ChiralPak AD-H, 10 x 250 mm, tamaño de partícula 5 μ m, para proporcionar una pureza enantiomérica de >95%, R_t 3, 88 min (Isómero 1) y 4,79 min (Isómero 2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (ddd, J=8,20, 6,64, 4,69 Hz, 1H), 1,67 (ddd, J=9,28, 5,08, 4,79 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J=8,50, 4,69, 4,39 Hz, 1H), 2,48-2,63 (m, 1H), 6,87-7,06 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 2H).

Intermediario 36

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



Se mezclaron **Intermediario 35 (primer método)** (3,7 kg, 14,9 moles, 97% p/p) y zinc en polvo (98%+, <10 μ m) (99 g, 1,51 moles) con DMF (13,5 L) y la suspensión se agitó a t_j = 20 °C. La mezcla se hizo inerte y se dejó con una presión N₂ de 0,1-0,2 bar. Se agregó bis(tri-*t*-butilfosfina)-paladio (0) (27,5 g, 0,054 moles) a la suspensión y el recipiente se hizo inerte y se dejó con una presión N₂ de 0,1-0,2 bar. La mezcla se calentó hasta t_j = 45 °C, se agregó Zn(CN)₂ (1,0 kg, 8,52 moles) a la suspensión en una porción y el sistema se hizo inerte y se dejó con una presión N₂ de 0,1-0,2 bar (Nota: las sales de cianuro son altamente tóxicas). La mezcla resultante se calentó hasta t_j = 75 °C

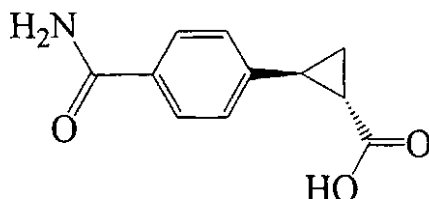
y se agitó durante al menos 2 h. El análisis de la muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B; A: 5% de CH₃CN en H₂O con 0,05% ácido fórmico, B: 95% de CH₃CN en H₂O con 0,05% ácido fórmico, 8 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió a $t_f=20$ °C. Se agregó sílice funcionalizada con tiol (Silicycle, SiliaBond Thiol) (1,07 kg, 28% p/p) y el recipiente se hizo inerte. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 36 h a $t_f=20$ °C. El limpiador se filtró mediante un filtro con carbón activado o equivalente (filtro de agotamiento). El recipiente y el sistema de filtro se lavaron con 2-MeTHF (53 L). El filtrado y los lavados se combinaron y se agitaron a $t_f=5$ °C. Se obtuvo un líquido amarillo pálido. Se agregó NaCl (3,5 kg) en H₂O (16,4 L) durante 15 min. a un ritmo tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta $t_f=45$ °C y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con NaHSO₄ x H₂O en H₂O (2 x (2,87 kg + 16,4 L)) y NaCl en H₂O (3,5 kg + 16,4 L). La fase orgánica se enfrió a $t_f=10$ °C y NaOH (1,54 kg, 19,3 moles, 50% p/p) se diluyó en H₂O (41 L) se agregó durante 45 min. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta $t_f=30$ °C y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se agitó a $t_f=20$ °C y se ajustó el pH a 6,5 con H₃PO₄ (0,90 kg, 7,81 moles, 85% p/p) diluido en H₂O (5,3 L) a un ritmo tal que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 25 °C. Se destilaron 2-MeTHF y H₂O al vacío hasta un volumen de 85-90% del volumen anterior a la destilación, aproximadamente 8 L. La mezcla de reacción se enfrió a $t_f=0$ °C y se continuo cargando H₃PO₄ (1,17 kg, 10,1 moles, 85% p/p) diluido en H₂O (8,2 L) hasta un pH de 4. La suspensión se dejó en agitación durante la noche a $t_f=10$ °C. El producto se filtró, se lavó con H₂O (2x4 L). El secado al vacío a 40 °C proporcionó el **Intermediario 36** (2,24 kg, 11,2 moles, 93,2% p/p), 75% de rendimiento. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 12,45 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 2,50 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 173,51, 146,68, 132,27, 126,93, 118,97, 108,85, 25,16, 25,04,

17,44; LC-MS (ES): m/z 186 (M-1). R_t = 3,63 min con el método analítico (Fase móvil: 5-90% de B; A: H₂O con 0,1% ácido fórmico, B: CH₃CN, 8,6 min de ejecución) en XBridge C18, 3,0 x 50mm, tamaño de partícula de 2,5µm.

5

Intermediario 37

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

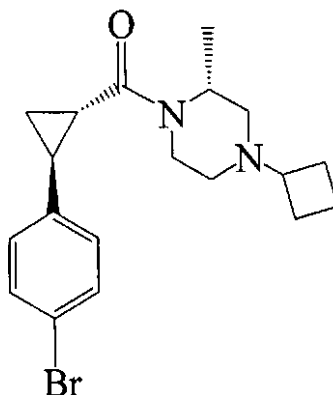


Se mezcló **Intermediario 36** (4,46 kg, 22,0 moles, 92,5% p/p) en H₂O (40 L) a $t_j=30$ °C. Se agregó NaOH (2,25 kg, 28,1 moles, 50% p/p) diluido en H₂O (6 L) a un ritmo tal que la temperatura interna permaneció por debajo de 35 °C. El recipiente de carga se lavó con H₂O (1 L). Si el pH no era ≥ 12 , se agregaba más NaOH con la misma concentración previa. Se agregó peróxido de hidrógeno (4,89 kg, 50,3 moles, 35% p/p) a un ritmo que mantuvo la temperatura interna por debajo de 35 °C. El recipiente de carga se lavó con H₂O (1 L) y la suspensión de reacción se dejó en agitación durante 0,5–1,0 h. El análisis de la muestra en HPLC indicó la conversión total en ese momento utilizando el siguiente método de gradiente (fase móvil de 20-95% de B; A: 5% de CH₃CN en H₂O con 0,05% ácido fórmico, B: 95% de CH₃CN en H₂O con 0,05% ácido fórmico, 8 min de ejecución) en Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm. La mezcla de reacción se enfrió a $t_j=0$ °C y cuando se alcanzó la temperatura se dejó en agitación durante al menos 0,5 h. La sal de sodio del **Intermediario 37** se filtró y se lavó con H₂O fría (2x7 L). El sólido se lavó en el filtro con NaHSO₄ × H₂O (2,76 kg, 20,0 moles) diluido en H₂O (35 L). La suspensión se mantuvo en agitación a $t_j=0$ °C durante 1 h. Si el pH no era < 3,7, se ajustaba con NaHSO₄ × H₂O en H₂O. El producto se filtró y se lavó con H₂O fría (3 x14 L). El secado al vacío a 40 °C proporcionó el **Intermediario 37**

(4,0 kg, 18,2 moles, 93,4% p/p), 83% de rendimiento. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 12,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 2,44 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,39 (m, 1H); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ 173,83, 167,67, 143,94, 132,17, 127,68, 125,73, 25,21, 24,67, 17,11; LC-MS (ES): m/z 206 ($M+1$). $R_t=2,13$ min con el método analítico (Fase móvil: 5-90% de B; A: H_2O con 0,1% ácido fórmico, B: CH_3CN , 8,6 min de ejecución) en XBridge C18, 3,0 x 50mm, tamaño de partícula de 2,5 μm .

Intermediario 38

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



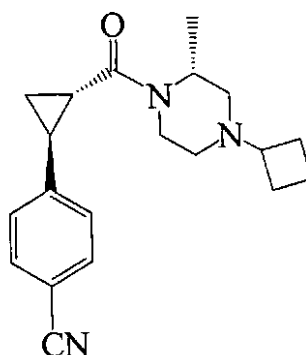
A una solución de **Intermediario 35 (segundo método)** (5,87 g, 24,34 mmol) en DMF (120 mL) a 0 °C se agregó N,N-diisopropiletilamina (21,20 mL, 121,72 mmol), 1-hidroxibenzotriazolo (4,93 g, 36,52 mmol), hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (7 g, 36,52 mmol) seguido de **Intermediario 32** (5,53 g, 24,34 mmol). La reacción se agitó durante 15 h, se concentró y el residuo se llevó a EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 se filtraron y concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal utilizando un gradiente de EtOAc/heptano de 20 a 100 % en una columna Rediseq de 120 g utilizando un instrumento ISCO Companion lo que proporcionó el **Intermediario 38** (8,50 g, 93 %) como un cristal transparente, que se solidificó lentamente al reposar. ^1H -RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm

1,27. (br. s., 3H) 1,38 (br. s., 1H) 1,48-1,58 (m, 1H) 1,64-1,77 (m, 3H) 1,77-1,87 (m, 1H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,98-2,09 (m, 2H) 2,14-2,22 (m, 1H) 2,34 (br. s., 1H) 2,63-2,76 (m, 2H) 2,85 (dddd, $J=11,43, 3,61, 1,95, 1,76$ Hz, 1H) 2,90-3,01 (m, 1H) 3,40 (br. s., 1H) 4,03 (d, $J=11,33$ Hz, 1 H) 4,31 (d, $J=11,72$ Hz, 1H) 4,39 (br. s., 1 H) 4,64 (br. s., 1H) 7,09 (d, $J=8,20$ Hz, 2H) 7,41 (d, $J=8,59$ Hz, 2H). El producto se analizó en HPLC analítica MS utilizando el método de gradiente de pH alto (fase móvil: 5-95% de B; A: H₂O con 10 mM NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 2,25 min de ejecución) en X-Bridge C18, 2,1 x 30 mm, tamaño de particular de 5 μ m. MS m/z 277,31 [M+H]⁺ (ESI), R_t 2,10 min.

10

Intermediario 39

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

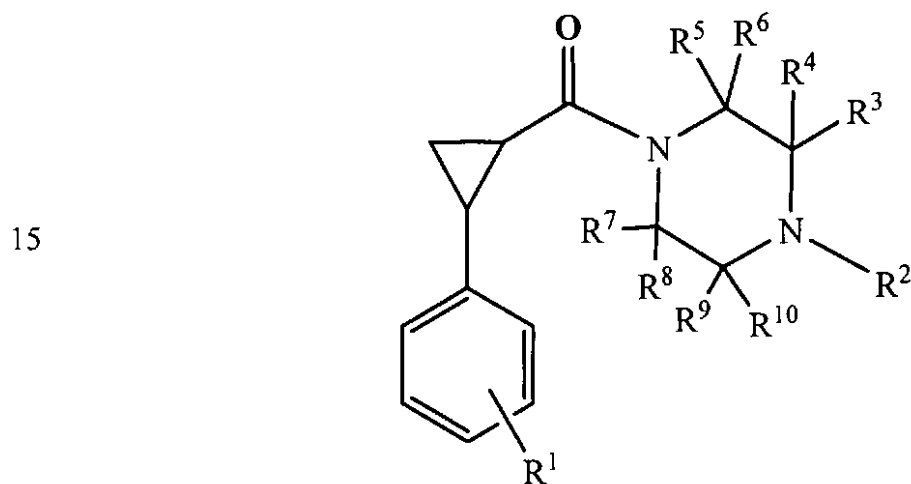


15 A una solución de **Intermediario 38** (8,5 g, 22,53 mmol) en NMP (100 mL), mientras se insuflaba Ar, se agregó zinc (0,737 g, 11,26 mmol), cianuro de zinc (1,984 g, 16,90 mmol) y dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,335 g, 0,45 mmol). Esto se calentó a 100 °C durante 20 h. Aún quedaba material de partida por lo que se continuó agitando durante 24 h adicionales. La
20 reacción se enfrió y concentró bajo alto vacío. El material se llevó en EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, se dividió en dos porciones de igual peso, donde cada porción se purificó en una columna de sílice de 120 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano de 50-100 % lo que proporcionó el **Intermediario 39** (6,10 g, 84 %). El producto se analizó en

HPLC analítica MS utilizando el método de gradiente de pH elevado (fase móvil: 5-95% de B; A: H₂O con 10 mM de NH₄CO₃ y 0,375% de NH₄OH v/v, B: CH₃CN, 2,25 min de ejecución) en X-Bridge C18, 2,1 x 30 mm, tamaño de particular de 5 µm. MS *m/z* 324,39 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1,76 min.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos:



donde:

- 25 R^1 es arilo, heteroarilo, -alquilC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃, -alquilC₁-C₆-hidroxi, -alquilC₁-C₆-C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

R^2 es alquiloC₁-C₆ o cicloalquiloC₃-C₆;

- 30 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquiloC₁-C₃; y

- R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente entre H, -alquilC₁-C₆, -alquilC₁-C₃-alcoxiC₁-C₃, un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, -(alquilC₁-C₃)-(heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), -(alquilC₁-C₃)-(heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N), haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están unidos se agrupan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo,

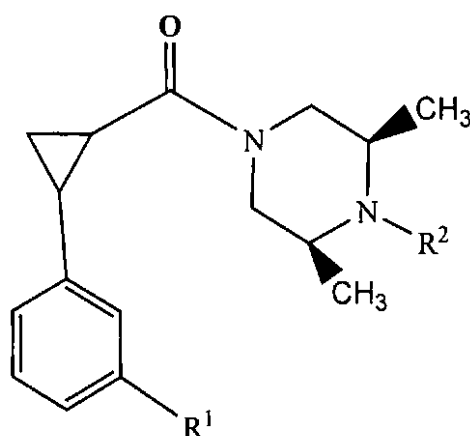
morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre –alquiloC₁-C₃ y –alquiloC₁-C₆-alcoxiC₁-C₃; y

siempre y cuando:

- 5 i) al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un alquiloC₁-C₃;
ii) la fórmula I no es

10

20



25

cuando R¹ es un grupo –C(=O)NR¹¹R¹² unido en la posición meta al fenilo, R² es isopropilo y R¹¹ y R¹² son H; y

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

30

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R¹ es –C(=O)NR¹¹R¹².

35

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R¹¹ y R¹² son H.

4. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^2 es alquilo C_1 - C_3 .

5

5. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^2 es cicloalquilo C_3 - C_6 .

10

6. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^2 es isopropilo.

15

7. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3 y 5, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^2 es ciclobutilo.

20

8. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^3 es H o metilo.

25

9. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^4 es H o metilo.

30

10. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^5 es H.
- 5
11. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^5 es alquilo C_1-C_3 .
- 10
12. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9 y 11, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^5 es metilo o etilo.
- 15
13. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 12, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^6 es H o metilo.
- 20
14. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos, donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre H.
- 25
15. Un compuesto seleccionado entre:
4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;

- 4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
4-(trans-2-((R)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
5 4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
4-(trans-2-((S)-4-isopropil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
10 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
15 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
20 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
25 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-etilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
30

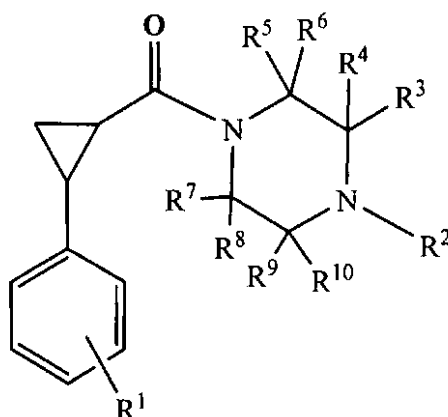
- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
- 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 5 4-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
- 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 10 4-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 4-(trans-2-(4-ciclobutil-2,2-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica;
- 15 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla enantiomérica;
- 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 1;
- 4-(trans-2-(4-ciclobutil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, enantiómero 2;
- 20 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
- 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 25 3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
- 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
- 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 1;
- 30

- 3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, isómero 2;
3-(trans-2-((S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica;
5 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-ciclobutil-2-metilpiperazin-1-il)carbonil)-ciclopropil)-benzamida; y
3-(trans-2-((R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)benzamida, mezcla diasteromérica; y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los
10 mismos.
16. Una composición farmacéutica que consta de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 17. Al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para utilizar como medicamento.
18. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el uso en la terapia de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.
- 25 19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, dolor y mal de Alzheimer.
- 30

20. Un método para tratar el déficit cognitivo asociado a la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
21. Un método para tratar el mal de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
22. Un método para tratar la obesidad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
23. Un método para tratar la narcolepsia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
24. Un método para tratar el dolor en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
25. Un método para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

26. Un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de la histamina es beneficiosa, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesite este tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos:



donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_3 , -alquilo C_1-C_6 -hidroxi, -alquilo C_1-C_6 -C(=O)-NR¹¹R¹², -S(=O)₂NR¹¹R¹², heterociclo, ciano, haloalquilo, -C(=O)NR¹¹R¹², alcoxi o halógeno;

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

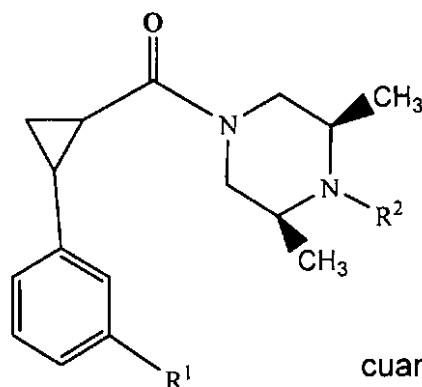
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_3 ; y

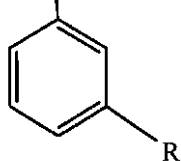
R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_1-C_6 , -alquilo C_1-C_3 - alcoxi C_1-C_3 , un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N, un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo

seleccionado entre O y N, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)-(\text{heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N})$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_3)-(\text{heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N})$, haloalquilo, o R^{11} , R^{12} y el N al cual están unidos se agrupan para formar un heterocicloalquilo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$ y $-\text{alquiloC}_1\text{-C}_6\text{-alcoxiC}_1\text{-C}_3$; y

siempre y cuando:

i) al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es un $\text{alquiloC}_1\text{-C}_3$;



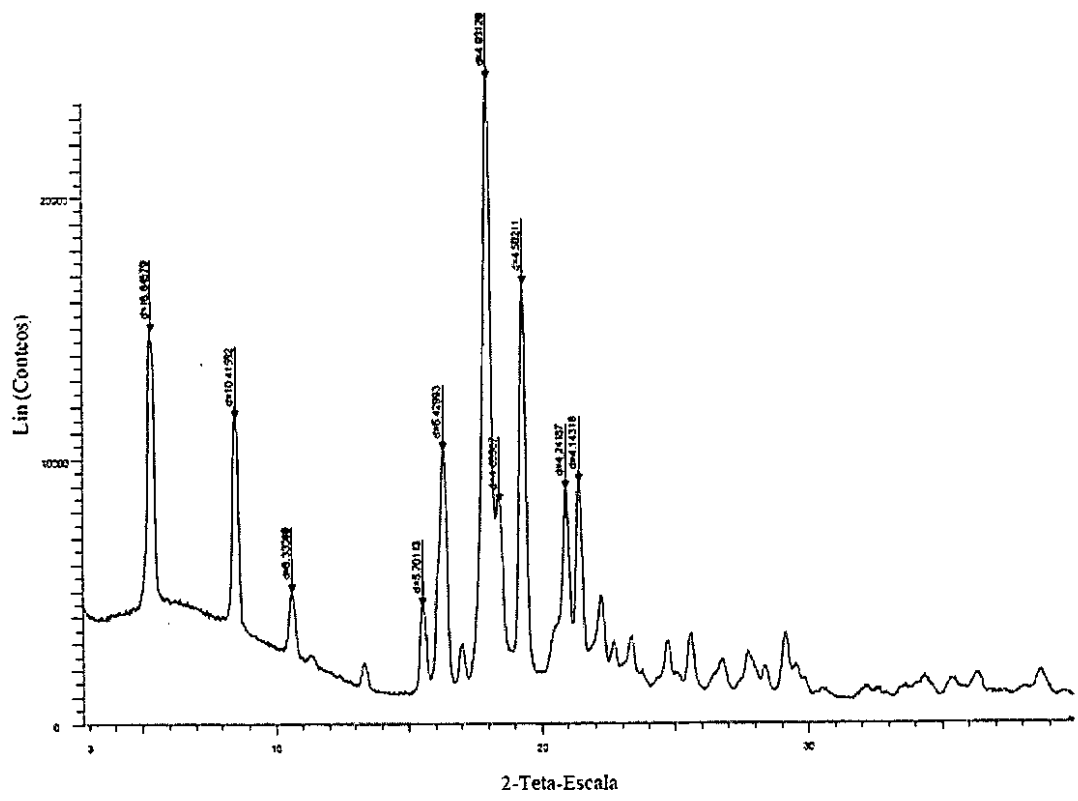
ii) la fórmula I no es  cuando R^1 es un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ unido en la posición meta al fenilo, R^2 es isopropilo y R^{11} y R^{12} son H; y

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

27. Un método de conformidad con la reivindicación 26, donde al menos un compuesto de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de este, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos es un agonista inverso de al menos un receptor H3 de la histamina.

28. Un método de conformidad con la reivindicación 26, donde al menos un compuesto de fórmula I, o enantiómeros o diastereómeros de la misma, o sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o enantiómeros o diastereómeros de estas, o mezclas de estos es un antagonista de al menos un receptor H3 de la histamina.

FIG. 1



5

10

15

HOJA MODIFICADA (REGLA 26)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095921- -00000-0000

Fecha: 2011-07-29 17:13:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

Art 33 Decisión 486/00

- Completa ☐

Incompleta ☐

Única

- Completa ☒

Incompleta ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- Completa ☐

Incompleta ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- Completa
- ☐

Incompleta ☐