

INHIBIDORES DEL CANAL DE POTASIO NOVEDOSOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso para tratar, aliviar o prevenir enfermedades o trastornos relacionados con la actividad de los canales de potasio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales iónicos son proteínas trans-membrana, las cuales catalizan el transporte de iones inorgánicos a través de las membranas celulares. Los canales iónicos participan en procesos muy diversos entre los cuales se encuentran la generación y sincronización de potenciales de acción, transmisión sináptica, secreción de hormonas, y contracción de músculos.

Todas las células de mamífero expresan canales de potasio (K^+) en sus membranas celulares, y los canales juegan un papel dominante en la regulación del potencial de membrana. En las células nerviosas y musculares éstos influyen la forma del potencial de acción, regulan la frecuencia y patrones de disparo de los potenciales de acción, la liberación de neurotransmisores así como el grado de broncodilatación y vasodilatación. En las células no excitables los canales K^+ regulan la proliferación y migración celular así como la secreción de citoquinas.

Desde un punto de vista molecular y funcional, los canales de K^+ representan el grupo de canales iónicos más grande y más diverso. Éstos se pueden dividir en cuatro vastas familias:

- canales de K^+ activados por voltaje (K_v),
- canales de K^+ rectificadores entrantes (KIR por sus siglas en inglés),
- canales K^+ de dos poros (K2P), y
- canales K^+ activados por calcio (K_{Ca}).

En los canales K_{Ca} , se pueden distinguir dos grupos principales:

- las familias dependientes de calmodulina, que consisten de los canales de conductancia pequeña (SK o $K_{Ca2.x}$) y de conductancia intermedia (IK o $K_{Ca3.1}$), y
- las familias reguladas por ligando intracelular, que consisten del canal de Ca^{2+} clásico y el canal de conductancia grande activado por voltaje (BK, $K_{Ca1.1}$) así como canales sensibles a otros iones intracelulares ($K_{Ca4.x}$; y $K_{Ca5.1}$).

$K_{Ca3.1}$

$K_{Ca3.1}$ es un canal de K^+ activado por Ca^{2+} codificado por el gen *KCNN4* humano. El canal es un tetrámero que consiste de cuatro subunidades α idénticas que crean el poro selectivo de K^+ transmembrana en sus interfaces, y - del lado intracelular - cuatro calmodulinas, las cuales se unen al Ca^{2+} entrante y abren el poro para el eflujo de K^+ . $K_{Ca3.1}$ es expresado en muchas células inmunitarias incluyendo linfocitos T y B, mastocitos, neutrófilos, y macrófagos, así como en eritrocitos, fibroblastos, epitelios y endotelios, mientras que $K_{Ca3.1}$ se encuentra esencialmente ausente en las células excitables, tales como músculo cardíaco, liso, y estriado, y neuronas. Además, dado que $K_{Ca3.1}$ se encuentra esencialmente ausente en las células excitables, no se espera que la modulación farmacológica de este canal ocasione efectos adversos cardiovasculares y relacionados con el SNC.

K_{Ca}3.1 en células inmunitarias

El papel de K_{Ca}3.1 en las células inmunitarias se describe en la presente para células T pero también es válido para otras células inmunitarias y para fibroblastos. Las células T activadas (incluyendo Th0, Th1 y Th2) requieren la concentración alta sostenida y estrictamente controlada de Ca²⁺ intracelular para orquestar la activación de enzimas y factores de transcripción nuclear (por ejemplo el sistema de calcineurina/NFAT dependiente de Ca²⁺) para el control de la respuesta inmunológica. El Ca²⁺ citosólico es regulado en forma dinámica mediante las reservas intracelulares, pero la elevación de Ca²⁺ a largo plazo requiere el influjo desde el espacio extracelular. Esto ocasiona la despolarización de la membrana, lo cual reduce el flujo adicional y termina rápidamente el proceso si no es contrarrestado. Esto se logra mediante la activación de K_{Ca}3.1 y el eflujo de K⁺ manteniendo el potencial de membrana negativo. Ocurren adaptaciones moleculares para consolidar el mecanismo a largo plazo: el canal K_{Ca}3.1 es fosforilado por la H-quinasa NDPK-B, la cual incrementa su actividad máxima, y la expresión de K_{Ca}3.1 se incrementa en segundo lugar después de la activación de NFAT. Ambos procesos refuerzan la capacidad hiperpolarizante de la activación de K_{Ca}3.1 mediada por Ca²⁺.

El mantenimiento eficiente de la homeostasis de Ca²⁺ citosólico de alto nivel es benéfico en las reacciones inmunológicas controladas, mientras que éste puede ser gravemente patogénico si se vuelve un proceso autónomo no controlado.

K_{Ca}3.1 en eritrocitos

Los eritrocitos viajan entre los pulmones, donde se recoge el O₂ desde el aire alveolar, y entre todos los demás tejidos, en los cuales se suministra el O₂ para ser utilizado en la fosforilación oxidativa. El intercambio gaseoso ocurre en los vasos sanguíneos más pequeños y el eritrocito necesita ser flexible y adaptar su tamaño para pasar el lecho capilar.

En este proceso, K_{Ca}3.1 es activado por el influjo de Ca²⁺ a través de Piezo1, el cual es un canal permeable a Ca²⁺ que es encendido por el estrés mecánico hacia la membrana durante el pase. El eflujo de K⁺ después acciona el eflujo de Cl⁻ y agua lo que da como resultado un encogimiento rápido y transitorio permitiendo un pase sin complicaciones. Seguros en el otro lado, donde los vasos sanguíneos se ensanchan nuevamente, ambos canales se cierran y los gradientes de sal (K⁺, Cl⁻, Ca²⁺) y agua son restablecidos rápidamente mediante los procesos de transporte activo, haciendo que el eritrocito esté listo para el siguiente pase.

Moduladores del canal de potasio

Por consiguiente, los compuestos que actúan como agentes moduladores del canal de potasio pueden ser muy útiles en el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias del intestino (IBD por sus siglas en inglés), eritrocitos de xerocitosis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS por sus siglas en inglés).

El documento WO 2014/001363 describe derivados de tetrazol que funcionan como moduladores del canal de potasio, los cuales son apropiados para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se relacionan con la actividad de los canales de potasio.

El documento WO 2013/191984 describe tiazin-3-onas fusionadas, las cuales son apropiadas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con K_{Ca}3.1.

El documento WO 2014/067861 describe derivados de oxazolidinona 3,4-disustituídos y su uso como inhibidores del canal de potasio activado por calcio.

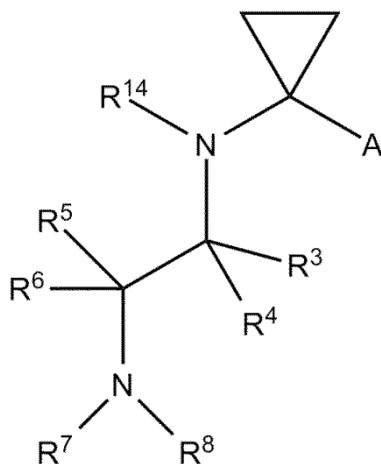
Strøbæk et al. (2013) describen el inhibidor del canal K(Ca) 3.1 4-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona (NS6180).

Se sabe que $K_{Ca3.1}$ juega un papel esencial en enfermedades tales como IBD, xerocitosis hereditaria, y ARDS, y por lo tanto $K_{Ca3.1}$ es un objetivo prometedor para el tratamiento de dichas enfermedades. Por lo tanto, existe la necesidad de proveer moduladores de $K_{Ca3.1}$.

Muchos agentes moduladores del canal de potasio conocidos tienen una mala solubilidad en agua. Por lo tanto, existe una necesidad adicional de moduladores del canal de potasio, tales como moduladores de $K_{Ca3.1}$, los cuales sean más solubles en agua.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (XVI):



Fórmula (XVI)

en la cual

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} ; -alquilo de C_{2-8} ; -H y $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} ;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^7 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R^8 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un

anillo;

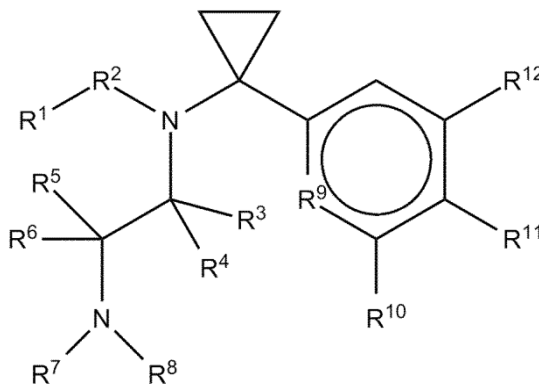
A es un fenilo o un piridinilo, en el cual el fenilo o piridinilo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} que se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno,

$-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 ,
 -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} ,
 -O-cicloalquilo de C_{3-7} , $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la cual

R^1 es $-O$ -alquilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} , opcionalmente sustituido con $-OH$, o H;

R^2 es un enlace, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-C(H)_2-$;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O$;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O$;

R^7 es H, un enlace, $-OH$, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O$ - y/o sustituidos con $=O$;

R^8 es H, un enlace, $-OH$, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O$ - y/o sustituidos con $=O$;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

R^9 es $-C(H)-$ o $-N-$;

R^{10} es H o halógeno;

R^{11} es H o halógeno;

R^{12} es $-CX_3$, $-OCX_3$, H o halógeno; y

X es halógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

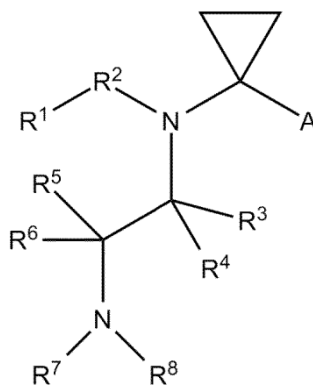
En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en la presente solicitud.

Los compuestos de la presente invención tienen una alta solubilidad en medio acuoso. Además, los compuestos de la presente invención son activos como moduladores del canal de potasio. Éstos por lo tanto son de gran interés para el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedades relacionadas con los canales de potasio. Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la presente solicitud como un medicamento. En un aspecto, los compuestos como se describen en la presente solicitud se utilizan en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). En otro aspecto, el compuesto como se describe en la presente solicitud se utiliza en el tratamiento de xerocitosis hereditaria. Incluso en otro aspecto, el compuesto como se describe en la presente solicitud se utiliza en el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (VII):



Fórmula (VII)

en la cual

R¹ es -O-alkilo de C₁₋₈, -alkilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido con -OH, o H;

R² es un enlace, -C(O)-, -S(O)₂-, o -C(H)₂-;

R³ es H, alkilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alkilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alkilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alkilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alkilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alkilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

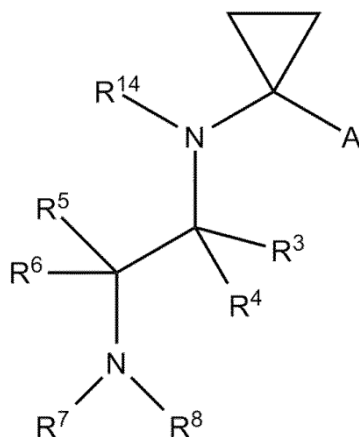
A es un fenilo o un piridinilo, en el cual el fenilo o piridinilo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} que se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno,

$-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 ,
 $-alquilo$ de C_{1-8} , $-O-alquilo$ de C_{1-8} , $-cicloalquilo$ de C_{3-7} ,
 $-O-cicloalquilo$ de C_{3-7} , $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto es de la fórmula (XVI):



Fórmula (XVI)

en la cual

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)-alquilo$ de C_{1-8} ; $-C(O)-O-alquilo$ de C_{1-8} ; $-alquilo$ de C_{2-8} ; $-H$ y $-S(O)_2-alquilo$ de C_{1-8} ;

R^3 es H, $alquilo$ de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, $alquilo$ de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o $alquilo$ de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O-$;

R^6 es H, un enlace, o $alquilo$ de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O-$;

R^7 es H, un enlace, $-OH$, o $alquilo$ de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O-$ y/o sustituidos con $=O$;

R^8 es H, un enlace, $-OH$, o $alquilo$ de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O-$ y/o sustituidos con $=O$;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

A es un fenilo o un piridinilo, en el cual el fenilo o piridinilo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} que se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de

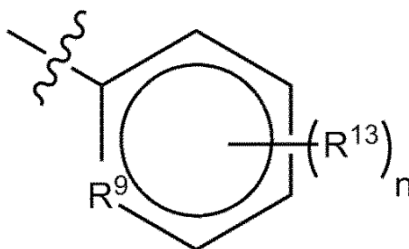
halógeno,

-CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃,
 -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₇,
 -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, A es una porción de la fórmula (IX):



Fórmula (IX)

en la cual

R⁹ es -C(H)-, -N-, o -C(R¹³)-;

R¹³ se selecciona de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno, -CX₃, -OCX₃,

-CHX₂,

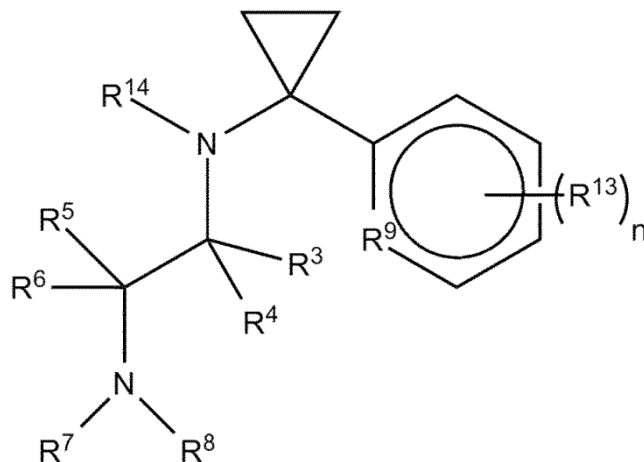
-OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃, -alquilo de C₁₋₈,

-O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅;

n es un número entero de 0 a 4; y

X es halógeno.

Por lo tanto, en una modalidad, el compuesto es de la fórmula (VIII):



Fórmula (VIII)

en la cual

R¹⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de -C(O)-alquilo de C₁₋₈; -C(O)-O-alquilo de C₁₋₈;
 -alquilo de C₂₋₈; -H y -S(O)₂-alquilo de C₁₋₈;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^7 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R^8 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo; y

R^9 es -C(H)-, -N-, o -C(R^{13})-;

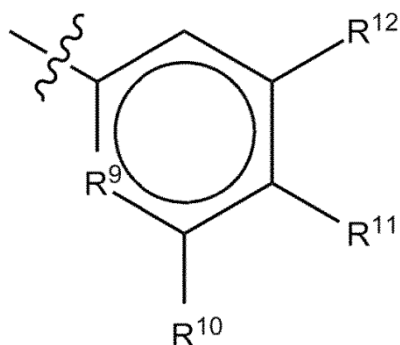
R^{13} se selecciona de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno, -CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃, -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅;

n es un número entero de 0 a 4; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, A es una porción de la fórmula (X):



Fórmula (X)

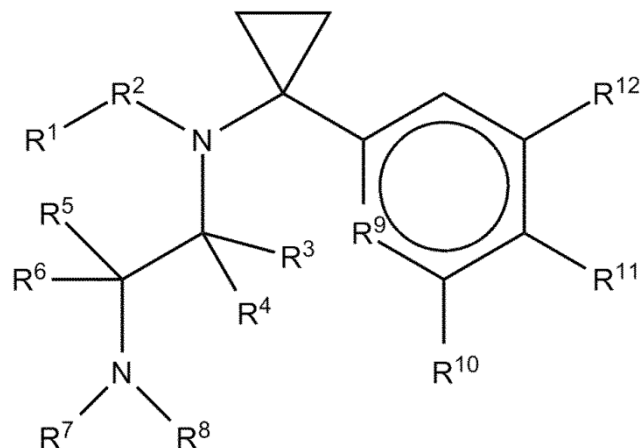
en la cual

R^9 es -C(H)-, -N-, o -C(R^{13})-;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de H, halógeno, -CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃, -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅; y

X es halógeno.

Por lo tanto, en una modalidad, el compuesto es de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la cual

R¹ es -O-alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido con -OH, o H;

R² es un enlace, -C(O)-, -S(O)₂-, o -C(H)₂-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

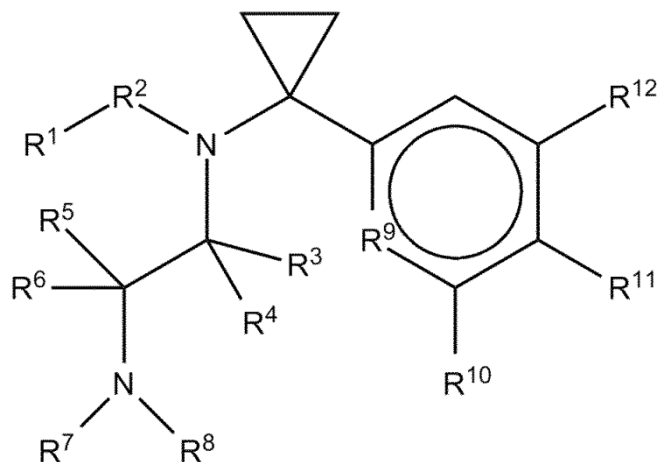
R⁹ es -C(H)-, -N-, o -C(R¹³)-;

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de H, halógeno, -CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la cual

R¹ es -O-alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido con -OH, o H;

R² es un enlace, -C(O)-, -S(O)₂-, o -C(H)₂-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

R⁹ es -C(H)- o -N-;

R¹⁰ es H o halógeno;

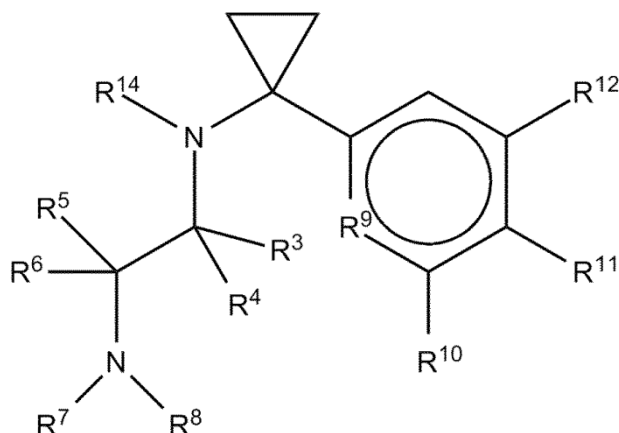
R¹¹ es H o halógeno;

R¹² es -CX₃, -OCX₃, H o halógeno; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto es de la fórmula (XVII):



Fórmula (XVII)

en la cual

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} ; -alquilo de C_{2-8} ; -H y $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} ;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^7 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R^8 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

R^9 es -C(H)- o -N-;

R^{10} es H o halógeno;

R^{11} es H o halógeno;

R^{12} es $-CX_3$, $-OCX_3$, H o halógeno; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es bien entendido que el término "alquilo de C_{1-10} " comprende alquilo de C_1 , alquilo de C_2 , alquilos de C_3 , alquilos de C_4 , alquilos de C_5 , alquilos de C_6 , alquilos de C_7 , alquilos de C_8 , alquilos de C_9 , y alquilo de C_{10} . Dicho alquilo puede ser lineal, ramificado y/o cíclico. Por lo tanto, dicho alquilo puede ser parcialmente cíclico. Por ejemplo, "alquilo de C_1-C_6 " designa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal o ramificado tal como metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, iso-

propilo, ter-butilo, but-1-ilo, but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-1-ilo), hex-1-ilo o 2,3-dimetilbut-1-ilo.

Por ejemplo, "cicloalquilo de C_3-C_7 " designa un anillo carbocíclico, monocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Por ejemplo, "alcoxi de C_1-C_6 " designa un grupo -O-alquilo de C_1-C_6 tal como metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, 2-metil-2-propoxi, 1-pentoxi, 3-metil-1-butoxi, 2-pentoxi, 2-metil-2-butoxi, 1-hexoxi o 3-hexoxi.

En una modalidad, R^1 es -O-alquilo de C_{1-8} , tal como -O-alquilo de C_{1-7} , tal como -O-alquilo de C_{1-6} , tal como -O-alquilo de C_{1-5} , tal como -O-alquilo de C_{1-4} , tal como -O-alquilo de C_{1-3} , tal como -O-alquilo de C_{1-2} , tal como -O-alquilo de C_1 . Dicho alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico. En una modalidad, R^1 es -O-alquilo de C_{1-4} .

En una modalidad, R^1 es -alquilo de C_{1-8} , tal como -alquilo de C_{1-7} , tal como -alquilo de C_{1-6} , tal como

-alquilo de C_{1-5} , tal como -alquilo de C_{1-4} , tal como -alquilo de C_{1-3} , tal como -alquilo de C_{1-2} , tal como -alquilo de C_1 . Dicho alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico. En una modalidad, dicho alquilo está sustituido con -OH. En una modalidad, R^1 es -alquilo de C_{1-4} . En una modalidad, R^1 es un alquilo cíclico, tal como ciclopropilo, o ciclobutilo.

En una modalidad, R^1 es H.

En una modalidad, R^2 es un enlace. En una modalidad, R^2 es -C(O)-. En una modalidad, R^2 es -S(O)₂-. En una modalidad, R^2 es o -C(H)₂-.

En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -O-alquilo de C_{1-4} . En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -O-alquilo de C_{1-3} . En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -OCH₃. En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -OCH₂CH₃. En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -O-alquilo de C_3 , tal como -OCH₂(CH₃)₂ u -O-ciclopropilo.

En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -alquilo de C_{1-3} . En una modalidad, R^2 es -C(O)- y R^1 es -alquilo de C_3 , tal como ciclopropilo.

En una modalidad, R^2 es un enlace y R^1 es alquilo de C_{3-4} , que corresponde a R^2 es -C(H)₂- y R^1 es alquilo de C_{2-3} .

En una modalidad, R^2 es -C(H)₂-, y R^1 es -alquilo de C_3 , tal como ciclopropilo. En una modalidad, R^2 es o -C(H)₂-, y R^1 es -alquilo de C_3 , tal como n-propilo, sustituido con -OH.

En una modalidad, R^2 es -C(H)₂-, y R^1 es un alquilo cíclico, tal como ciclopropilo, o ciclobutilo.

En una modalidad, R^2 es un enlace, y R^1 es un alquilo cíclico, tal como ciclopropilo, o ciclobutilo.

En una modalidad, R^2 es -S(O)₂- y R^1 es -alquilo de C_{1-3} . En una modalidad, R^2 es -S(O)₂- y R^1 es metilo.

En una modalidad, - R^1-R^2 no es -CH₃, tal como cuando R^2 es un enlace, entonces R^1 no es alquilo de C_1 .

En una modalidad, - R^2-R^1 es - R^{14} .

En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} . En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -alquilo de C_{1-3} . En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -alquilo de C_3 , tal como $-C(O)$ -ciclopropilo.

En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} . En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-3} . En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -OCH₃. En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -OCH₂CH₃. En una modalidad, R^{14} es $-C(O)$ -O-alquilo de C_3 , tal como $-OCH_2(CH_3)_2$ u $-O$ -ciclopropilo.

En una modalidad, R^{14} es -alquilo de C_{2-8} , tal como alquilo de C_{3-4} . En una modalidad, R^{14} es $-C(H)_2$ -cicloalquilo de C_{3-7} , tal como $-C(H)_2$ -ciclopropilo o $-C(H)_2$ -ciclobutilo. En una modalidad, R^{14} es -cicloalquilo de C_{3-7} , tal como -ciclopropilo o -ciclobutilo. En una modalidad, R^{14} es -alquilo de C_{2-8} , tal como alquilo de C_{3-4} , sustituido con uno o más $-OH$. En una modalidad, R^{14} es isopropilo sustituido con $-OH$.

En una modalidad, R^{14} es $-H$.

En una modalidad, R^{14} es $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} . En una modalidad, R^{14} es $-S(O)_2$ -CH₃.

En una modalidad, R^3 es H . En otra modalidad, R^3 es un enlace. En una modalidad, R^3 es alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . Dicho alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico. En una modalidad, R^3 es alquilo de C_{1-3} .

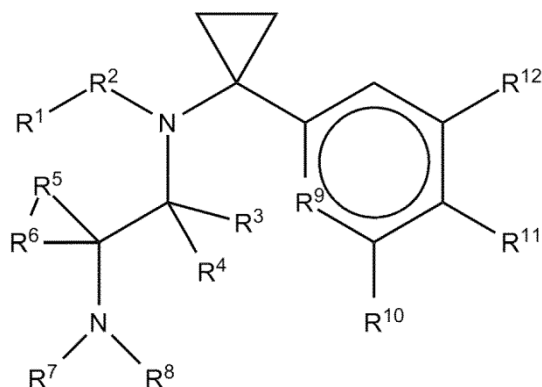
En una modalidad, R^4 es H . En otra modalidad, R^4 es un enlace. En una modalidad, R^4 es alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . Dicho alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico. En una modalidad, R^4 es alquilo de C_{1-3} .

En una modalidad, ambos de R^3 y R^4 son H . En otra modalidad, solamente uno de R^3 y R^4 es H , mientras que el otro es un enlace o alquilo de C_{1-5} .

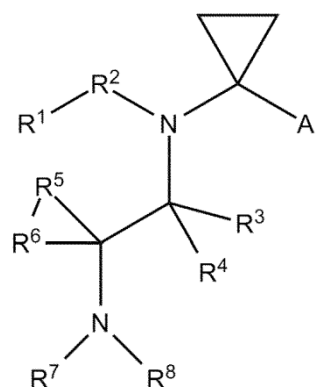
En una modalidad, R^5 es H . En una modalidad, R^5 es un enlace. En una modalidad, R^5 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . En una modalidad, uno de los grupos metileno en dicho alquilo está reemplazado con $-O-$, formando de esta manera una porción éter. En una modalidad, R^5 es alquilo de C_{1-4} .

En una modalidad, R^6 es H . En una modalidad, R^6 es un enlace. En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . En una modalidad, uno de los grupos metileno en dicho alquilo está reemplazado con $-O-$, formando de esta manera una porción éter. En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-4} .

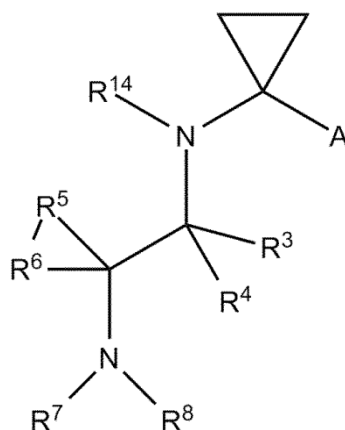
En una modalidad, R^5 y R^6 son H . En una modalidad R^5 y R^6 son $-CH_3$. En una modalidad, R^5 y R^6 están ligados entre sí para formar un anillo. Dicho anillo puede ser un anillo de tres miembros, un anillo de cuatro miembros, un anillo de cinco miembros, un anillo de seis miembros, o un anillo de siete miembros. En una modalidad, dicho anillo es un anillo de tres miembros. En otra modalidad, solamente uno de R^5 y R^6 es H , mientras que el otro es un enlace o alquilo de C_{1-8} . En una modalidad, R^5 y R^6 están ligados entre sí para formar un anillo como en la fórmula (II), fórmula (XV) o fórmula (XXII):



Fórmula (II)



Fórmula (XV)



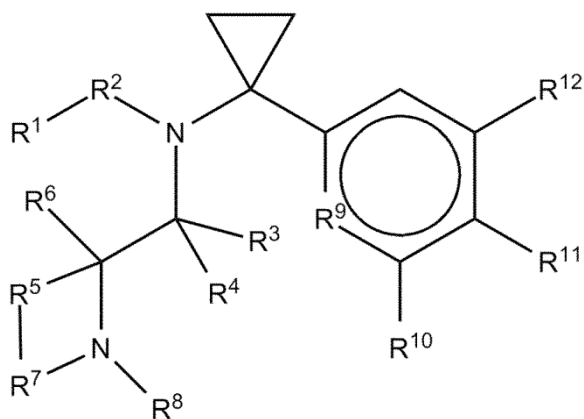
Fórmula (XXII).

En una modalidad, R^7 es H. En una modalidad, R^7 es un enlace. En una modalidad, R^7 es $-OH$. En una modalidad, R^7 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . En una modalidad, uno o más grupos metileno de dicho alquilo está reemplazado con $-O-$. En una modalidad, dicho alquilo está sustituido con $=O$, por ejemplo R^7 es acetilo. En una modalidad, R^7 es $-C(O)-CH_3$. En una modalidad, dicho alquilo está sustituido con $=O$ y uno o más grupos metileno de dicho alquilo está reemplazado con $-O-$, por ejemplo R^7 es metoxicarbonilo. En una modalidad, R^7 es $-C(O)-O-CH_3$. En una modalidad, R_7 es alquilo de C_{1-4} . En una modalidad, R^7 es metilo.

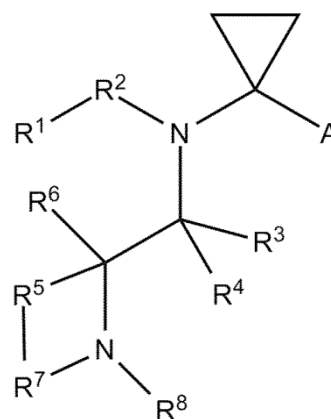
En una modalidad, R^8 es H. En una modalidad, R^8 es un enlace. En una modalidad, R^8 es $-OH$. En una modalidad, R^8 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 . En una modalidad, uno o más grupos metileno de dicho alquilo está reemplazado con $-O-$. En una

modalidad, dicho alquilo está sustituido con =O, por ejemplo R^8 es acetilo. Por lo tanto, en una modalidad, R^8 es $-C(O)-CH_3$. En una modalidad, dicho alquilo está sustituido con =O y uno o más grupos metileno de dicho alquilo está reemplazado con -O-, por ejemplo R^8 es metoxycarbonilo. Por lo tanto, en una modalidad, R^8 es $-C(O)-O-CH_3$. En una modalidad, R^8 es alquilo de C_{1-4} . En una modalidad, R^8 es metilo.

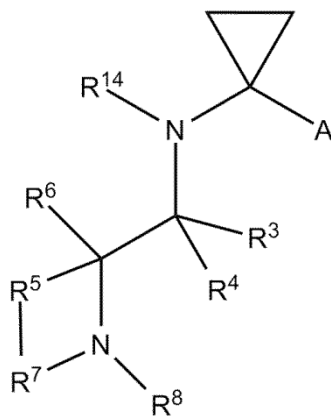
En una modalidad, R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 para formar un anillo, tal como R^5 está ligado a R^7 . En una modalidad, cuando R^5 está ligado a R^7 entonces R^6 y R^8 son H. En una modalidad, cuando R^5 está ligado a R^7 entonces R^6 es H y R^8 es metilo. En una modalidad, el anillo formado por R^5 o R^6 ligado a R^7 o R^8 , tal como R^5 está ligado a R^7 , es un anillo de cuatro miembros, un anillo de cinco miembros, un anillo de seis miembros, un anillo de tres miembros o un anillo de siete miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es una azetidina. En una modalidad, el anillo formado cuando R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es una pirrolidina. En una modalidad, el anillo formado cuando R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es una morfolina. En una modalidad, el anillo formado cuando R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es una piperidina. En una modalidad, R^5 está ligado a R^7 como en la fórmula (III), fórmula (XI) o fórmula (XVIII):



Fórmula (III)



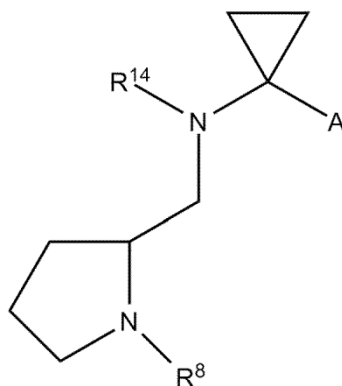
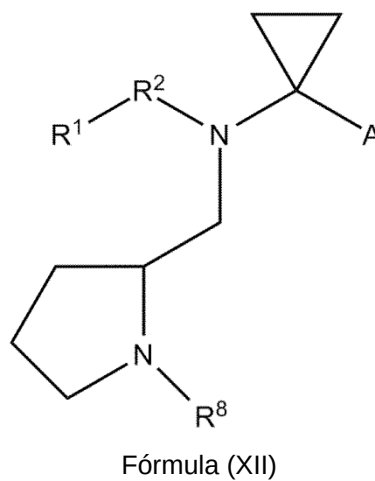
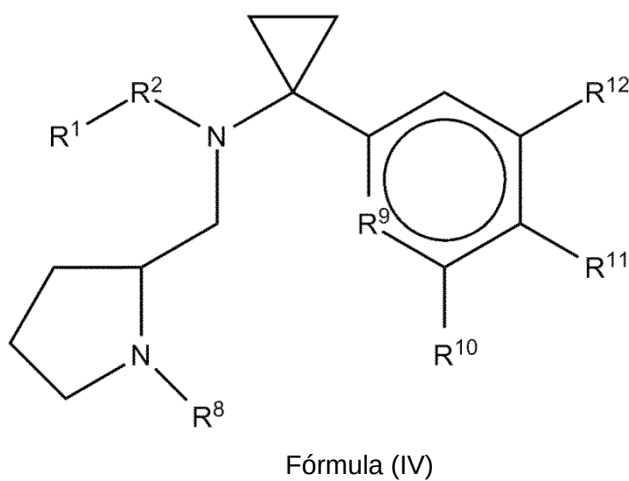
Fórmula (XI).



Fórmula (XVIII).

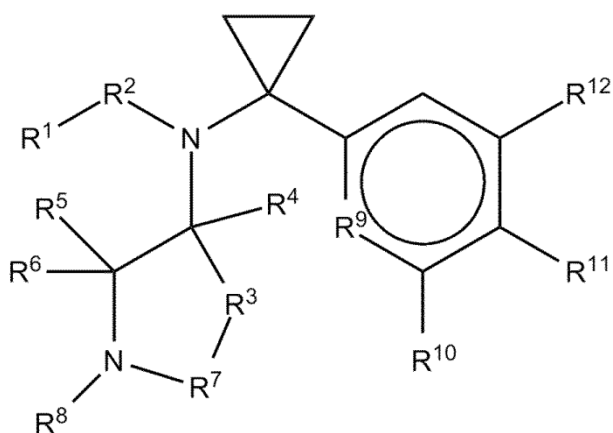
En una modalidad, el compuesto es el (S)-enantiómero de la fórmula (III).

En una modalidad, el anillo formado cuando R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es una pirrolidina tal como en la fórmula (IV), fórmula (XII) o fórmula (XIX):

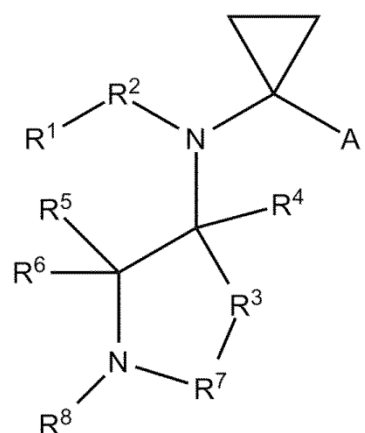


En una modalidad, el compuesto es el (S)-enantiómero de la fórmula (IV). En una modalidad, el compuesto es de la fórmula (IV), y R^9 es $-C(H)-$ y R^{10} es $-H$. En una modalidad, el compuesto es de la fórmula (IV), y R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es $-H$ y R^8 es $-H$ o alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

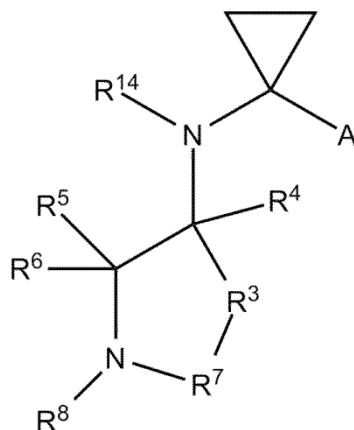
En una modalidad, R^3 o R^4 está ligado a R^7 o R^8 para formar un anillo, tal como R^3 está ligado a R^7 . En una modalidad, cuando R^3 está ligado a R^7 entonces R^4 y R^8 son H . En una modalidad, el anillo formado por R^3 o R^4 ligado a R^7 o R^8 , tal como R^3 ligado a R^7 , es un anillo de cuatro miembros, un anillo de cinco miembros, un anillo de seis miembros, un anillo de tres miembros o un anillo de siete miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^3 o R^4 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^5 está ligado a R^7 , es un anillo de cuatro miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^3 o R^4 está ligado a R^7 o R^8 , tal como cuando R^3 está ligado a R^7 , es una azetidina. En una modalidad, R^3 está ligado a R^7 como en la fórmula (V), fórmula (XIV) o fórmula (XXI):



Fórmula (V)

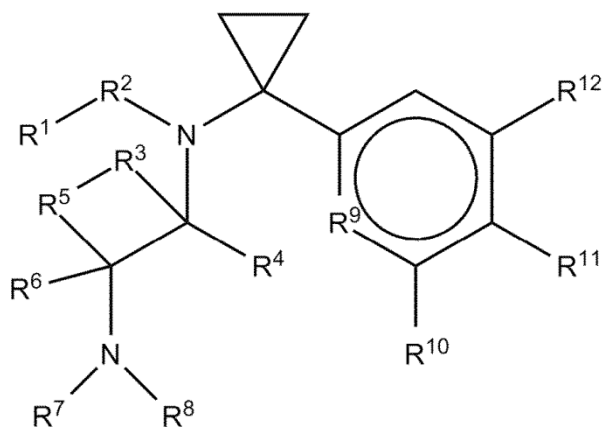


Fórmula (XIV)

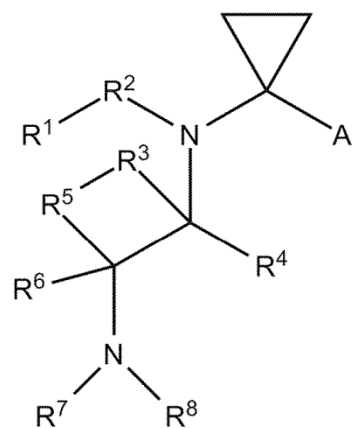


Fórmula (XXI).

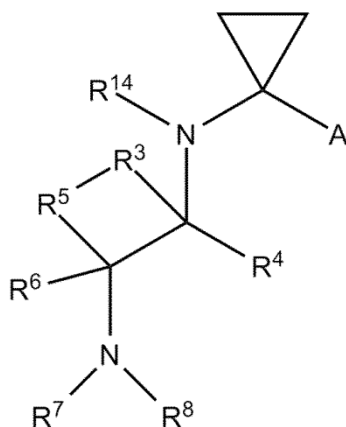
En una modalidad, R^3 o R^4 está ligado a R^5 o R^6 para formar un anillo, tal como R^3 está ligado a R^5 . En una modalidad, cuando R^3 está ligado a R^5 entonces R^4 y R^6 son H. En una modalidad, el anillo formado por R^3 o R^4 ligado a R^5 o R^6 , tal como R^3 ligado a R^5 , es un anillo de cinco miembros, un anillo de cuatro miembros, un anillo de seis miembros, un anillo de tres miembros o un anillo de siete miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^3 o R^4 está ligado a R^5 o R^6 , tal como cuando R^3 está ligado a R^5 , es un anillo de cinco miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^3 o R^4 está ligado a R^5 o R^6 , tal como cuando R^3 está ligado a R^5 , es un anillo de cuatro miembros. En una modalidad, el anillo formado cuando R^3 o R^4 está ligado a R^5 o R^6 , tal como cuando R^3 está ligado a R^5 , es un ciclopentilo. En una modalidad, R^3 está ligado a R^5 como en la fórmula (VI), fórmula (XIII) o fórmula (XX):



Fórmula (VI)



Fórmula (XIII)



Fórmula (XX).

En una modalidad R^3 y R^4 son -H, R^5 y R^6 son metilo, y R^7 y R^8 son -H.

En una modalidad, no más de cinco de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son H.

En una modalidad, R^9 es -C(H)-, formando de esta manera un anillo benceno. En una modalidad, R^9 es -N-, formando de esta manera un anillo piridina. En una modalidad, R^9 es -C(R^{13})-.

En una modalidad, R^{10} es H. En otra modalidad, R^{10} es un halógeno, tal como Cl.

En una modalidad, R^{11} es H. En otra modalidad, R^{11} es un halógeno, tal como F.

En una modalidad, R^{12} es -CX₃, en el cual X es halógeno. En una modalidad, dicho halógeno es F, por lo tanto R^{12} es -CF₃. En una modalidad, R^{12} es -OCX₃, en el cual X es halógeno. En una modalidad, dicho halógeno es F, por lo tanto R^{12} es -OCF₃. En una modalidad, R^{12} es H. En una modalidad, R^{12} es halógeno. En una modalidad, R^{12} es Cl. En una modalidad, R^{12} es Br.

En una modalidad R^{11} es F y R^{12} es -CF₃. En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es X, y R^{12} es -CX₃, en el cual X de manera individual es un halógeno. En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es F, y R^{12} es -CF₃.

En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es X, y R^{12} es $-CX_3$, en el cual X de manera individual es un halógeno. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es F, y R^{12} es $-CF_3$. En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es X, y R^{12} es $-OCX_3$, en el cual X de manera individual es un halógeno. En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es F, y R^{12} es $-OCF_3$. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es X, y R^{12} es $-OCX_3$, en el cual X de manera individual es un halógeno. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es F, y R^{12} es $-OCF_3$. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es F y R^{12} es $-CF_3$ u $-OCF_3$.

En una modalidad, R^9 es $-N-$, R^{10} es H, R^{11} es X, y R^{12} es $-CX_3$, en el cual X de manera individual es un halógeno. En una modalidad, R^9 es $-N-$, R^{10} es H, R^{11} es F, y R^{12} es $-CF_3$.

En una modalidad, R^{10} es H y R^{11} es H. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H y R^{11} es H. En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es halógeno, tal como R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es Br o Cl. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es halógeno, tal como R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es Br o Cl.

En una modalidad, R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es $-CX_3$, en el cual X es halógeno, tal como R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es $-CF_3$. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es $-CX_3$, en el cual X es halógeno, tal como R^{10} es H, R^{11} es H, y R^{12} es $-CF_3$.

En una modalidad, R^{11} es H, R^{10} y R^{12} son de manera individual halógeno. En una modalidad, R^{11} es H, R^{10} y R^{12} son Cl. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{11} es H, R^{10} y R^{12} son de manera individual halógeno. En una modalidad, R^9 es $-C(H)-$, R^{11} es H, R^{10} y R^{12} son Cl.

En una modalidad, no más de dos de R^{10} , R^{11} y R^{12} son H. En una modalidad, no más de uno de R^{10} , R^{11} y R^{12} es H.

En una modalidad, R^{10} es halógeno cuando R^{11} y R^{12} son H.

En una modalidad, cuando R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son H, entonces no más de dos de R^{10} , R^{11} y R^{12} son H.

En una modalidad, n es 0. En una modalidad, n es 1. En una modalidad, n es 2. En una modalidad, n es 3. En una modalidad, n es 4.

En una modalidad, R^{13} es $-CX_3$, $-OCX_3$, H o halógeno. En una modalidad, R^{13} es H o halógeno.

En una modalidad, el compuesto no es un compuesto que se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N1-[1-(3-clorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-metil-N1-(1-fenilciclopropil)-1,2-etandiamina;
 N-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;
 N-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-pirrolidina;
 N-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-pirrolidina;
 N-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;
 N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-pirrolidina;

N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-azetidina;mina;

N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-piperidina;mina;

N-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;mina;

N-[1-(3-clorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;mina; y

N1-[1-(3-bromofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina.

En una modalidad, el compuesto es N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es ((1-aminociclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es azetidin-3-il(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N-(ciclopropilmetil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina.

En una modalidad, el compuesto es (2-aminoetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N1-(ciclopropilmetil)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclopropancarboxamida.

En una modalidad, el compuesto es N1-ciclopropil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-bromofenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es 1-((azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-ol.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es 1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)amino)-2-metilpropan-2-ol.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N1-ciclobutil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo.

En una modalidad, el compuesto es (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metansulfonamida.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (2-acetamido-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-(hidroxiamino)-2-metilpropil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de etilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida.

En una modalidad, el compuesto es (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-((1-

metilpirrolidin-2-il)metil)metansulfonamida.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de isopropilo.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto es (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es N-((1-aminociclopropil)metil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilmetilo.

En una modalidad, el compuesto es N-((1-aminociclopropil)metil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metansulfonamida.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo.

En una modalidad, el compuesto es (1S,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es (1R,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina.

En una modalidad, el compuesto es (S)-(azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo.

Solubilidad de los compuestos

Una de las ventajas de los compuestos de la presente invención es que éstos son más solubles que muchos otros compuestos conocidos que modulan los canales de potasio tal como K_{Ca}3.1. Los compuestos analizados en el Ejemplo [54] tienen una solubilidad en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4 de 400 a 1700 µM.

Sales farmacéuticamente aceptables

El compuesto químico de la invención se puede proveer en cualquier forma apropiada para la administración pretendida, incluyendo sales farmacéuticamente (es decir fisiológicamente) aceptables. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales ácidas de adición inorgánicas y orgánicas, no tóxicas tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, aconato, ascorbato, bencensulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metansulfonato, naftalen-2-sulfonato, ftalato, salicilato, sorbato, estearato, succinato, tartrato, toluen-p-sulfonato, y similares. Dichas sales se pueden formar mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica. Otros ácidos tales como ácido oxálico, los cuales pueden no ser considerados farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener un compuesto químico de la invención y su sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención incluyen, sin limitación, la sal de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio, de zinc, de aluminio, de litio, de colina, de lisinio, y de amonio, y similares, del compuesto de la invención que contiene un grupo aniónico. Dichas sales catiónicas se pueden formar mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica. En el contexto de esta invención las "sales onio" de compuestos que contienen N también están contempladas como sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales onio" preferidas incluyen las sales alquilonio, las sales cicloalquilonio, y las sales cicloalquilalquilonio. En una modalidad, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto designa cualesquiera sales "onio" de compuestos que contienen N o cualquier sal de adición de dicho principio activo con un ácido mineral u orgánico entre los cuales se encuentran el ácido acético, clorhídrico, cinámico, cítrico, fórmico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, malónico, metansulfónico, oxálico, pícrico, maleico, láctico, nicotínico, fenilacético, fosfórico, succínico y tártrico, amonio, dietilamina, piperazina, nicotinamida, urea, sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, litio, metilamino, dimetilamino, trimetilamino y tris(hidroximetil)aminometano.

Preparación de compuestos

Los compuestos de conformidad con la presente invención se pueden preparar de conformidad con cualesquiera métodos convencionales de síntesis química conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo aquellos descritos en los ejemplos de trabajo. Los materiales de partida para los procedimientos descritos en la presente solicitud son conocidos o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica a partir de productos químicos comercialmente disponibles.

Los productos finales de las reacciones descritas en la presente solicitud se pueden aislar mediante técnicas convencionales tales como extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los compuestos de esta invención pueden existir en las formas tanto no solvatada como solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En términos generales, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo como un ingrediente activo, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente solicitud. En una modalidad, dicha composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto como se describe en la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Mientras que un compuesto como se describe en la presente solicitud para ser utilizado en terapia se puede administrar en forma de compuesto químico crudo, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, amortiguadores, diluyentes, y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

En una modalidad, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y utilizados en la técnica. El vehículo o vehículos deben ser “aceptables” en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser aquellas apropiadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo inyección o infusión cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intracerebral, intraocular), o aquellas en una forma apropiada para administración mediante inhalación o insuflación, incluyendo administración con polvos y aerosol líquido, o mediante sistemas de liberación sostenida. Los ejemplos apropiados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semi-permeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el compuesto de la invención, cuyas matrices pueden estar en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas.

Un compuesto como se describe en la presente solicitud, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyente convencional, puede por lo tanto ser colocado en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas. Dichas formas incluyen sólidos, y en particular tabletas, cápsulas llenas, formas en polvo y comprimido, y líquidos, en particular soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires acuosos o no acuosos, y cápsulas llenas con los mismos, todos para uso oral, supositorios para administración rectal, y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Dichas composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo conmensurada con el intervalo de dosificación diario pretendido que se va a emplear. Un compuesto como se describe en la presente solicitud se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como el componente activo, cualquiera de un

compuesto químico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

A diferencia de muchos de los otros inhibidores de $K_{Ca}3.1$ conocidos, los compuestos de la presente invención tienen una alta solubilidad en medio acuoso, lo cual los hace apropiados para administración de fármaco líquido, tal como administración intravenosa o mediante infusión.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de un compuesto como se describe en la presente solicitud, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes desintegrantes de tableta, o un material para encapsulación.

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas, y polvos envasados en viales o ampolletas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser por sí misma una cápsula, tableta, oblea, o caramelo medicado, o ésta puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo, la cual mejora los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad, por ejemplo DE_{50} , se pueden determinar mediante procedimientos farmacológicos estándar en cultivos celulares o animales experimentales. La relación de la dosis entre los efectos terapéutico y tóxico es el índice terapéutico y se puede expresar mediante la relación entre los niveles en plasma que dan como resultado efectos terapéuticos y las relaciones en plasma que dan como resultado efectos tóxicos. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes.

Desde luego la dosis administrada se debe ajustar cuidadosamente a la edad, peso y condición del individuo que está siendo tratado, así como también la vía de administración, forma de dosificación y régimen, y el resultado deseado, y por supuesto la dosificación exacta debe ser determinada por el médico practicante.

La dosificación real depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que está siendo tratada, y se encuentra dentro de la discreción del médico, y se puede variar mediante titulación de la dosificación con respecto a las circunstancias particulares de esta invención para producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, actualmente se contempla que las composiciones farmacéuticas que contienen de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10,000 mg de ingrediente activo por dosis individual, tal como 0.5 a 2000 mg, de preferencia de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg, de manera mucho más preferida de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg, son apropiadas para los tratamientos terapéuticos. El ingrediente activo se puede administrar en una o varias dosis por día.

Actividad biológica

Los compuestos de la presente invención son activos como moduladores del canal de potasio. Todos los compuestos de la presente invención analizados en el ejemplo [55] inhiben a K_{Ca}3.1.

Método de tratamiento

Al ser moduladores de los canales iónicos de potasio, tales como K_{Ca}3.1, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos de un cuerpo vivo, incluyendo el cuerpo humano. Tal como se utiliza en la presente solicitud, el término “tratamiento” también incluye prevención, y/o alivio de enfermedades y trastornos. En un aspecto, el compuesto como se describe en la presente solicitud es para ser utilizado en medicina. En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de IBD, xerocitosis hereditaria o ARDS que comprende la administración de un compuesto como se describe en la presente solicitud, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un individuo que lo necesite.

Enfermedades inflamatorias del intestino (IBD)

La enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta el tracto gastrointestinal con síntomas de dolor abdominal, vómito, diarrea, hematoquecia, y pérdida de peso. La IBD se presenta en dos formas principales, colitis ulcerante (UC por sus siglas en inglés) y enfermedad de Crohn (CD por sus siglas en inglés). La UC afecta exclusivamente al colon y el recto, mientras que la CD puede afectar al tracto gastrointestinal completo. Histológicamente, la UC se caracteriza por inflamación extendida de la mucosa en contraste con la CD, en la cual las lesiones puntiformes profundas afectan todas las capas de la pared intestinal. Se estima que aproximadamente 2.5 millones de pacientes son diagnosticados con IBD (1 millón de pacientes con colitis y 1.5 millones de pacientes con enfermedad de Crohn) en el mundo industrializado (E.U.A., Japón; 5 países principales de la UE). Las incidencias se están incrementando, especialmente en los países recientemente industrializados, posiblemente relacionadas con los cambios en el estilo de vida.

Los fármacos anti-IBD actualmente utilizados son agentes anti-inflamatorios (5-ASA, esteroides), generalmente inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), o neutralizadores biológicos de citoquina/integrina individual (por ejemplo infliximab, ustekinumab, vedolizumab). A pesar de estas opciones y de procedimientos clínicos cuidadosamente optimizados, los pacientes aún enfrentan rondas de cirugías de acortamiento del intestino (muchos pacientes con enfermedad de Crohn experimentan por lo menos una cirugía en su vida), y los pacientes con colitis pueden desarrollar proctitis después de la colectomía. El control patológico médico sub-óptimo con respecto a mantener la remisión a largo plazo, combatir las exacerbaciones, y especialmente evitar el desarrollo de cambios estructurales irreversibles debido a fibrosis intestinal irresoluble, representa una seria necesidad no satisfecha para los pacientes con IBD.

Muchos de los fármacos utilizados para tratar IBD al día de hoy están conectados con efectos secundarios. Por ejemplo, los efectos secundarios de los esteroides incluyen susceptibilidad incrementada a infección; y los ácidos 5-aminosalicílicos, tales como aquellos en forma de sulfasalazina, están asociados con una proporción significativa de no respondedores entre los pacientes con UC, función renal disminuida así como dosis elevadas y frecuentes, las cuales provocan un cumplimiento deficiente. Las desventajas para el inhibidor de TNF-alfa infliximab incluyen costo elevado,

inconveniencia de aplicación (inyecciones), disminución de la eficacia y la provocación de un riesgo incrementado de infección como un resultado de su característica inmunosupresora; y los inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato incrementan el riesgo de infecciones y de algunos tipos de cáncer, además de ser tóxicos para el hígado. Por lo tanto, aún existe una gran necesidad no satisfecha de nuevos tratamientos para enfermedades inflamatorias del intestino.

K_{Ca}3.1 como un blanco para la IBD

Las células T juegan un papel importante en la IBD, y en los procesos de la IBD (proliferación de célula inmunitaria, direccionamiento, y liberación de citoquina), la secreción excesiva de colágena mediada por fibroblasto puede conducir a fibrosis que ocasiona estenosis y obstrucciones intestinales, y el transporte de agua en exceso a través de los epitelios puede conducir a diarrea. Todos estos procesos patológicos pueden ser amortiguados mediante la inhibición de K_{Ca}3.1.

Como se demuestra en la presente solicitud, los compuestos de la presente invención inhiben a K_{Ca}3.1, y por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la presente solicitud para ser utilizado en el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). En una modalidad, dicha IBD es colitis, tal como colitis ulcerante (UC). En una modalidad, dicha IBD es enfermedad de Crohn (CD).

Xerocitosis hereditaria

La xerocitosis hereditaria, también conocida como estomatocitosis deshidratada, se caracteriza por la fragilidad y hemólisis incrementadas de los eritrocitos, lo que da como resultado una anemia completamente compensada o ligera a grave. La formación de reticulocito incrementada (para compensar la pérdida de eritrocitos), la sobrecarga iónica e ictericia (que es resultado de la degradación incrementada de la hemoglobina) son características en los adultos. Los recién nacidos pueden padecer de edema/ascitis transitorios, que en casos raros se puede desarrollar hasta hidropesía fetal potencialmente mortal. La enfermedad es muy heterogénea pero clásicamente se identifica a partir de una combinación de signos clínicos, tales como fatiga, bazo alargado, cálculos biliares, eventos de trombosis, e hipertensión pulmonar. El examen microscópico puede revelar eritrocitos con formas anormales y el análisis de los parámetros hematológicos revela eritrocitos encogidos debido a la pérdida de sales y agua. Desde hace mucho tiempo se sabe que la etiología de la xerocitosis hereditaria difiere radicalmente de otras anemias hereditarias, tales como las hemoglobinopatías (por ejemplo anemia de célula falciforme y las enfermedades de talasemia), o enzimopatías glucolíticas (por ejemplo deficiencia de glucosa-6-fosfato), en el sentido que ésta se debe a un defecto de permeabilidad en la membrana primaria. Los objetivos moleculares implicados en este defecto apenas han sido recientemente identificados.

K_{Ca}3.1 como un blanco para la xerocitosis hereditaria

Los años recientes de investigaciones científicas han demostrado que la xerocitosis hereditaria se debe a mutaciones de ganancia de función en cualquiera de *Piezo1* o *KCNN4*, el gen que codifica para K_{Ca}3.1. Ambas mutaciones dan como resultado esencialmente el mismo fenotipo: en el caso de las mutaciones en *Piezo1* Ca²⁺ entra al eritrocito a través del canal constantemente abierto, activando de esta manera a K_{Ca}3.1 lo que da como resultado eritrocitos permanentemente deshidratados; en el caso

de las mutaciones en *KCNN4* los canales $K_{Ca3.1}$ están constitutivamente abiertos gobernando de esta manera la deshidratación de los eritrocitos incluso en ausencia de una señal de Ca^{2+} desde el canal Piezo1. La clara definición de los genes y de las mutaciones responsables de la xerocitosis hereditaria, permite el fácil diagnóstico de cuáles pacientes se beneficiarán del tratamiento y cuáles no deben ser tratados.

La inhibición del canal $K_{Ca3.1}$ del eritrocito va a contrarrestar la deshidratación no intencionada y presumiblemente va a prevenir la hemólisis de los eritrocitos de xerocitosis y de esta manera mejorar la condición clínica de los pacientes. De manera importante, el sitio de unión para los inhibidores de $K_{Ca3.1}$ no se traslapa con las mutaciones de ganancia de función conocidas en $K_{Ca3.1}$. Esto apunta a $K_{Ca3.1}$ como un blanco esencial para todas las causas conocidas de xerocitosis hereditaria.

Los compuestos de la presente invención inhiben a $K_{Ca3.1}$. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto descrito en la presente solicitud para ser utilizado en el tratamiento, alivio y/o prevención de xerocitosis hereditaria. La xerocitosis hereditaria es una de las variantes más frecuentes de estomatocitosis hereditarias, un grupo de trastornos raros caracterizados por una fuga de cationes monovalentes tales como K^+ desde los glóbulos rojos (RBC por sus siglas en inglés).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una complicación seria y a menudo letal para las infecciones pulmonares, como las causadas por ejemplo por los virus SARS, MERS, o de la Covid-19. Las infecciones pueden conducir a inflamación pulmonar global, la cual ensancha las barreras ultra delgadas entre los alveolos llenos de aire y los vasos alveolares llenos de sangre y llena a los alveolos con líquido, y por lo tanto obstaculiza el intercambio de los gases oxígeno/dióxido de carbono esencial para la vida entre el pulmón y la sangre. El ARDS es por lo tanto una afección compleja que implica tanto a componentes del sistema inmunológico así como a la función de la barrera de aire/sangre. Debido a que actualmente no existe ningún tratamiento médico que interfiera específicamente con el ARDS (los tratamientos inmunomoduladores generales mediante esteroides no son efectivos), las únicas opciones para los pacientes son los tratamientos con ventilador médico en una unidad de cuidados intensivos.

$K_{Ca3.1}$ como un blanco para ARDS.

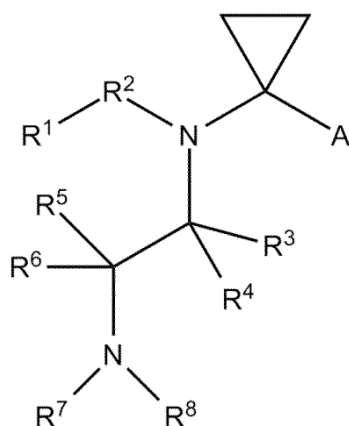
Debido a que el canal $K_{Ca3.1}$ se expresa tanto en los epitelios como en los endotelios así como en las células inflamatorias, tales como los neutrófilos, que participan en la inflamación pulmonar, la inhibición de $K_{Ca3.1}$ puede amortiguar tanto la inflamación básica como posiblemente proteger también la función de la barrera de aire/sangre. Los experimentos con un modelo en ratón de ARDS recientemente han demostrado que los ratones con expresión suprimida de $K_{Ca3.1}$ tienen un intercambio de gases mejorado, y la mejora también se demuestra mediante tratamiento con los inhibidores de $K_{Ca3.1}$ clásicos senicapoc y TRAM-34. En la situación clínica con pacientes en ventilación médica, la administración de fármaco oral no es óptima, mientras que la administración con bolo intravenoso o infusión es preferida. Los inhibidores de $K_{Ca3.1}$ clásicos como los triarilmetanos (ejemplificados por senicapoc y TRAM-34) tienen una solubilidad en agua extremadamente baja, lo cual hace a las formulaciones IV muy desafiantes. Las mismas desventajas aplican para los inhibidores de $K_{Ca3.1}$ conocidos basados en otros

andamios químicos.

Los compuestos de la presente invención inhiben a $K_{Ca3.1}$. Además, los compuestos de la presente invención tienen una alta solubilidad en medio acuoso. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son altamente apropiados para ser utilizados en el tratamiento de ARDS. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la presente solicitud para ser utilizado en el tratamiento, alivio y/o prevención de ARDS.

Ítems

1. Un compuesto de la fórmula (VII):



Fórmula (VII)

en la cual

R^1 es $-O$ -alquilo de C_{1-8} , -alquilo de C_{1-8} , opcionalmente sustituido con $-OH$, o H ;

R^2 es un enlace, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-C(H)_2-$;

R^3 es H , alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H , alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H , un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O-$;

R^6 es H , un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con $-O-$;

R^7 es H , un enlace, $-OH$, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O-$ y/o sustituidos con $=O$;

R^8 es H , un enlace, $-OH$, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con $-O-$ y/o sustituidos con $=O$;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

A es un fenilo o un piridinilo, en el cual el fenilo o piridinilo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} que se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de

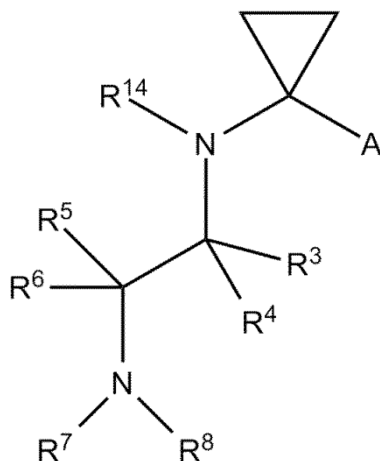
halógeno,

-CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃,
 -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₇,
 -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con el ítem 1, en el cual el compuesto es de la fórmula (XVI):



Fórmula (XVI)

en la cual

R¹⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de -C(O)-alquilo de C₁₋₈; -C(O)-O-alquilo de C₁₋₈; -alquilo de C₂₋₈; -H y -S(O)₂-alquilo de C₁₋₈;

R³ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

A es un fenilo o un piridinilo, en el cual el fenilo o piridinilo opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes R¹³ que se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno,

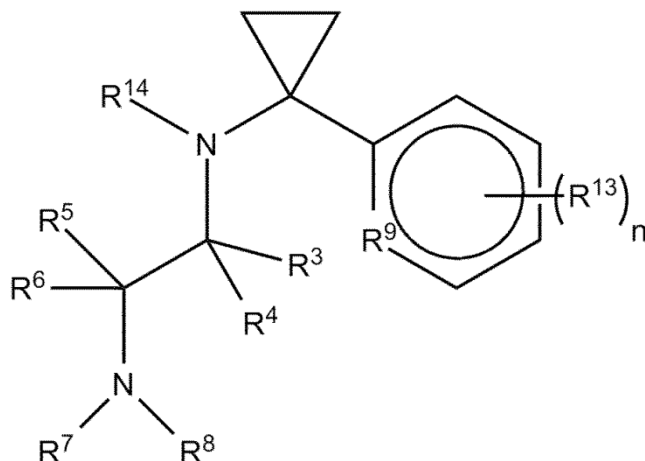
-CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃,

-alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} ,
 -O-cicloalquilo de C_{3-7} , -CN, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (VIII):



Fórmula (VIII)

en la cual

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} ; -alquilo de C_{2-8} ; -H y $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} ;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^7 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C^{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R^8 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo; y

R^9 es $-C(H)-$, $-N-$, o $-C(R^{13})-$;

R^{13} se selecciona de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$,

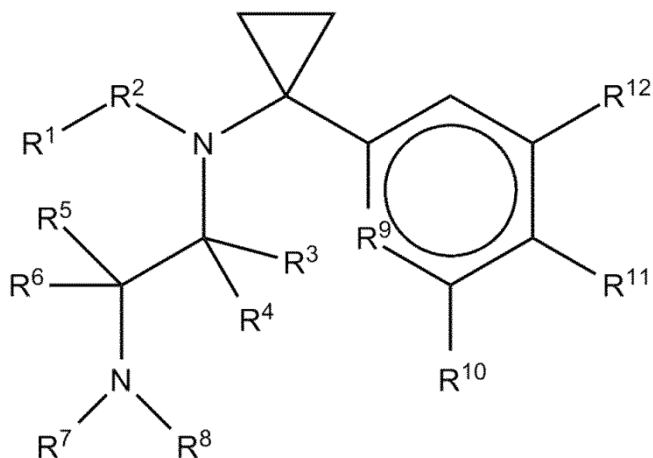
$-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , -alquilo de C_{1-8} ,
 -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , -CN, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$;

n es un número entero de 0 a 4; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con el ítem 1, en el cual el compuesto es de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la cual

R¹ es -O-alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido con -OH, o H;

R² es un enlace, -C(O)-, -S(O)₂-, o -C(H)₂-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

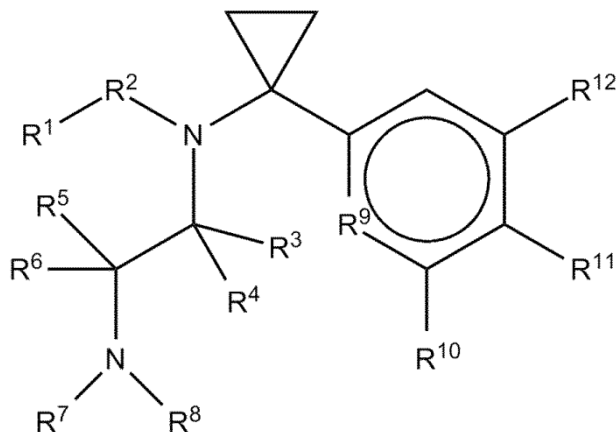
R⁹ es -C(H)-, -N-, o -C(R¹³)-;

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de H, halógeno, -CX₃, -OCX₃, -CHX₂, -OCHX₂, -CH₂X, -OCH₂X, -CH₂CX₃, OCH₂CX₃, -alquilo de C₁₋₈, -O-alquilo de C₁₋₈, -cicloalquilo de C₃₋₇, -O-cicloalquilo de C₃₋₇, -CN, NO₂, -SO₂CH₃, y -SF₅; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con el ítem 1, en el cual el compuesto es de la fórmula (I):



Fórmula (I)

en la cual

R¹ es -O-alquilo de C₁₋₈, -alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido con -OH, o H;

R² es un enlace, -C(O)-, -S(O)₂-, o -C(H)₂-;

R³ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁴ es H, alquilo de C₁₋₅, o un enlace;

R⁵ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁶ es H, un enlace, o alquilo de C₁₋₈, en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R⁷ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R⁸ es H, un enlace, -OH, o alquilo de C₁₋₈, en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

R⁹ es -C(H)- o -N-;

R¹⁰ es H o halógeno;

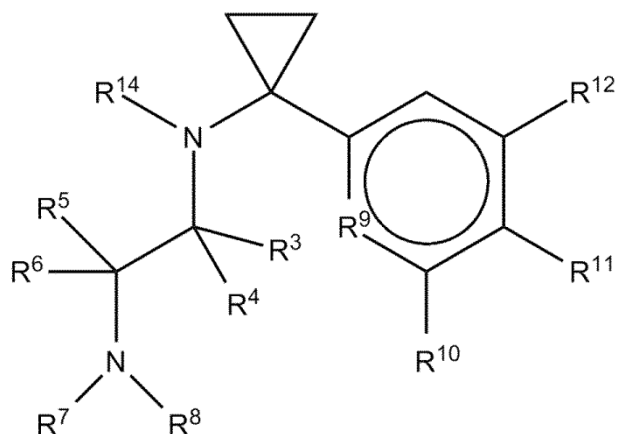
R¹¹ es H o halógeno;

R¹² es -CX₃, -OCX₃, H o halógeno; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con el ítem 1, en el cual el compuesto es de la fórmula (XVII):



Fórmula (XVII)

en la cual

R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} ; -alquilo de C_{2-8} ; -H y $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} ;

R^3 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^4 es H, alquilo de C_{1-5} , o un enlace;

R^5 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^6 es H, un enlace, o alquilo de C_{1-8} , en el cual un grupo metileno opcionalmente está reemplazado con -O-;

R^7 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

R^8 es H, un enlace, -OH, o alquilo de C_{1-8} , en el cual uno o más grupos metileno están reemplazados opcional e individualmente con -O- y/o sustituidos con =O;

Cualesquiera de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 opcionalmente están ligados entre sí para formar un anillo;

R^9 es -C(H)- o -N-;

R^{10} es H o halógeno;

R^{11} es H o halógeno;

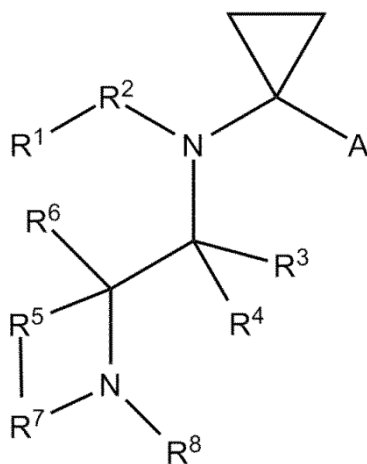
R^{12} es $-CX_3$, $-OCX_3$, H o halógeno; y

X es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

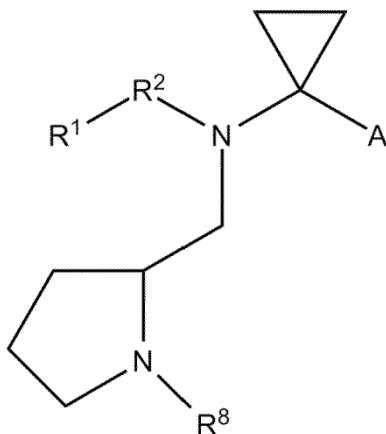
7. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 y R^4 son -H, R^5 y R^6 son metilo, y R^7 y R^8 son -H.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XI):



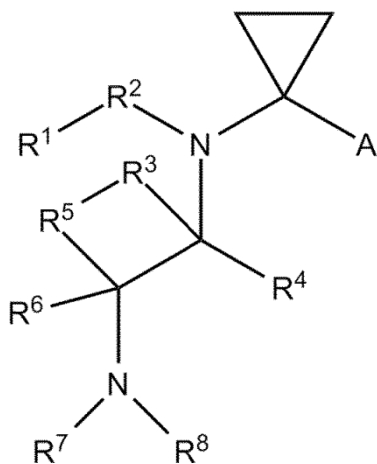
Fórmula (XI).

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XII):



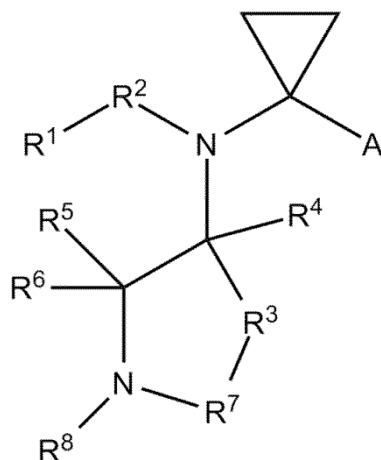
Fórmula (XII).

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XIII):



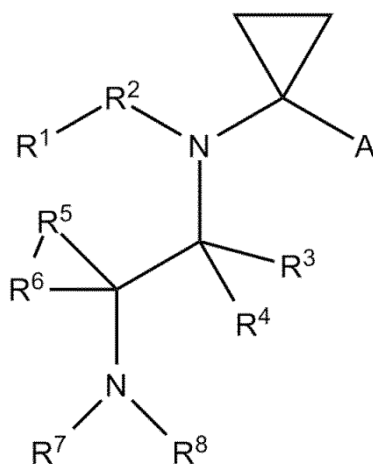
Fórmula (XIII).

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XIV):



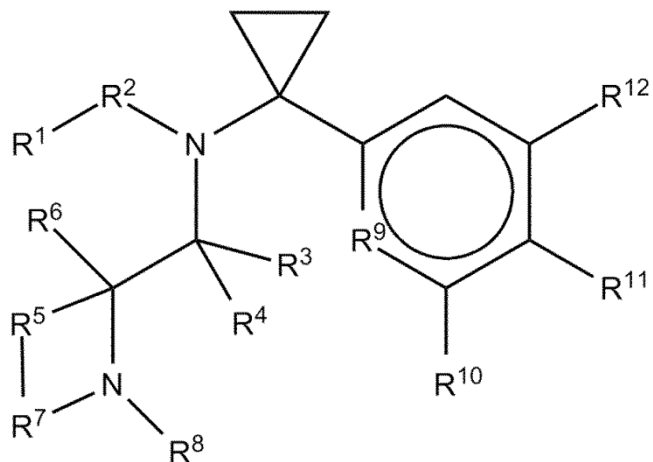
Fórmula (XIV).

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XV):



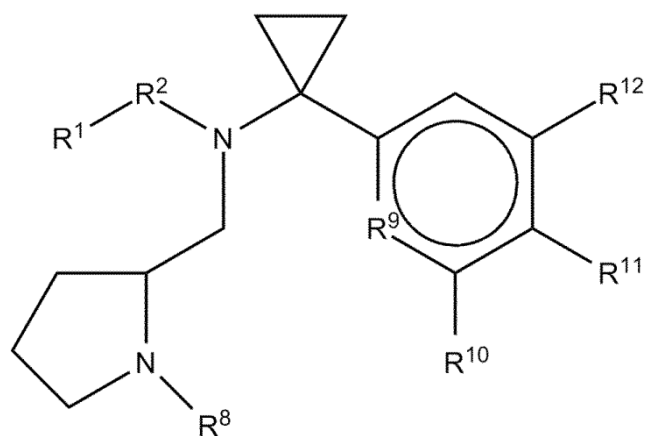
Formula (XV).

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (III):



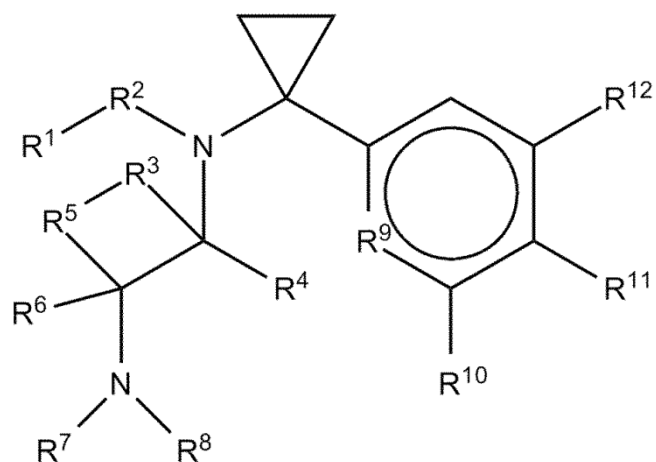
Fórmula (III).

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (IV):



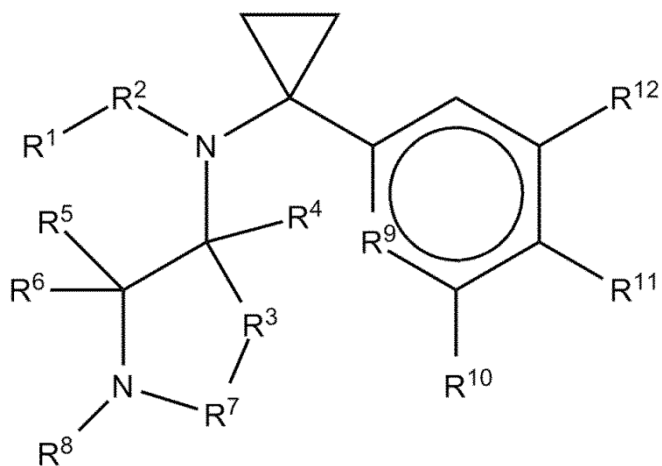
Fórmula (IV).

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (VI):



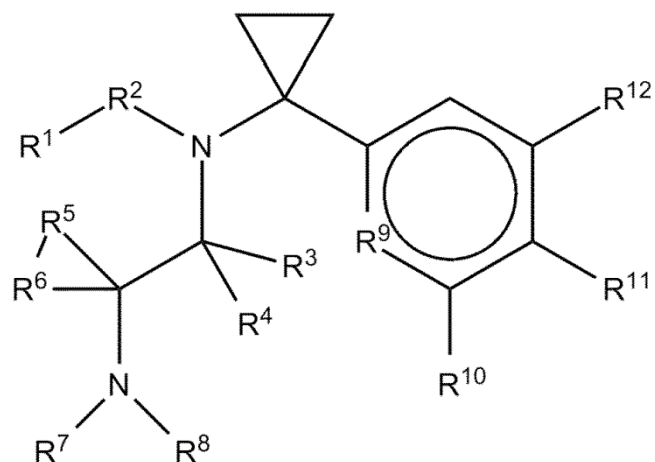
Fórmula (VI).

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (V):



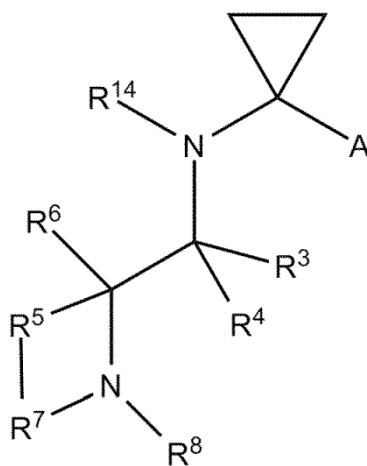
Fórmula (V).

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (II):



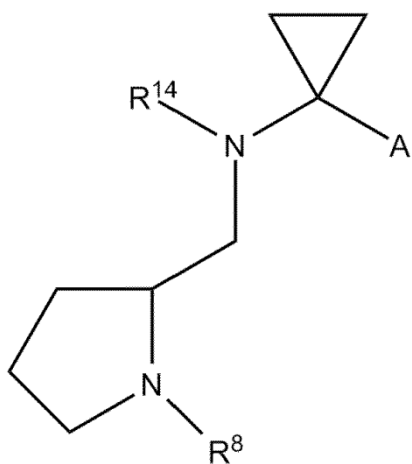
Fórmula (II).

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XVIII):



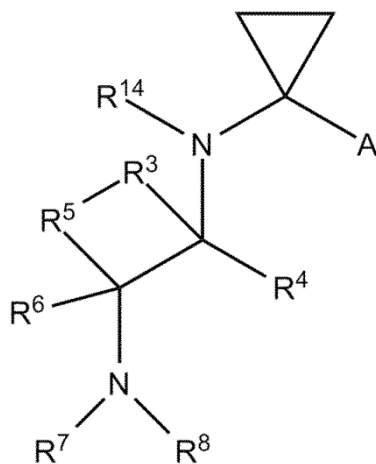
Fórmula (XVIII).

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XIX):



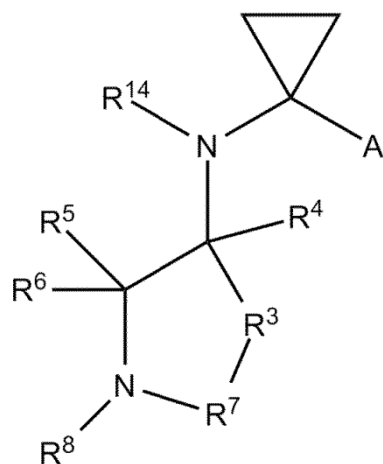
Fórmula (XIX).

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XX):



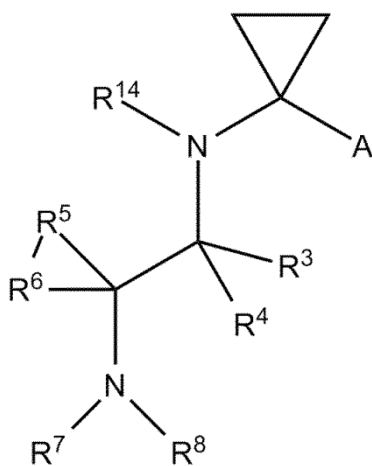
Fórmula (XX).

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XXI):



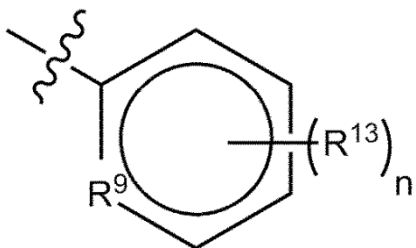
Fórmula (XXI).

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es de la fórmula (XXII):



Fórmula (XXII).

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual A es una porción de la fórmula (IX):



Fórmula (IX)

en la cual

R^9 es $-C(H)-$, $-N-$, o $-C(R^{13})-$;

R^{13} se selecciona de manera individual a partir del grupo que consiste de halógeno, $-CX_3$, $-OCX_3$,

$-CHX_2$,

$-OCHX_2$,

$-CH_2X$,

$-OCH_2X$,

$-CH_2CX_3$,

OCH_2CX_3 ,

-alquilo

de

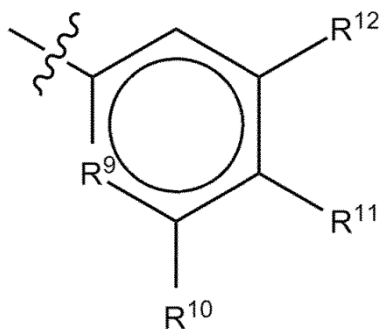
C_{1-8} ,

-O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$;

n es un número entero de 0 a 4; y

X es halógeno.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual A es una porción de la fórmula (X):



Fórmula (X)

en la cual

R^9 es $-C(H)-$, $-N-$, o $-C(R^{13})-$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan de manera individual a partir del grupo que consiste de H, halógeno, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , -alquilo de C_{1-8} , -O-alquilo de C_{1-8} , -cicloalquilo de C_{3-7} , -O-cicloalquilo de C_{3-7} , $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, y $-SF_5$; y

X es halógeno.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual

R^9 es $-C(H)-$ o $-N-$;

R^{10} es H o halógeno;

R^{11} es H o halógeno;

R^{12} es $-CX_3$, $-OCX_3$, H o halógeno; y

X es halógeno.

26. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual $-R^2-R^1$ es $-R^{14}$, y R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de $-C(O)$ -alquilo de C_{1-8} ; $-C(O)$ -O-alquilo de C_{1-8} ; $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} ; $-alquilo$ de C_{2-8} ; $-H$ y $-S(O)_2$ -alquilo de C_{1-8} .

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto es el (S)-enantiómero.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^1 es $-O$ -alquilo de C_{1-8} , tal como $-O$ alquilo de C_{1-7} , tal como $-O$ -alquilo de C_{1-6} , tal como $-O$ -alquilo de C_{1-5} , tal como $-O$ -alquilo de C_{1-4} , tal como $-O$ -alquilo de C_{1-3} , tal como $-O$ -alquilo de C_{1-2} , tal como $-O$ -alquilo de C_1 .

29. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^1 es $-alquilo$ de C_{1-8} , tal como $-alquilo$ de C_{1-7} , tal como $-alquilo$ de C_{1-6} , tal como $-alquilo$ de C_{1-5} , tal como $-alquilo$ de C_{1-4} , tal como $-alquilo$ de C_{1-3} , tal como $-alquilo$ de C_{1-2} , tal como $-alquilo$ de C_1 .

30. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^1 es $-alquilo$ de C_{1-8} sustituido con $-OH$.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^1 es $-H$.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es un enlace.

33. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es $-C(O)-$.

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es $-C(H)_2-$.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es $-S(O)_2-$.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es $-C(O)-$ y R^1 es $-O$ -alquilo de C_{1-4} .

37. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es $-C(O)-$ y R^1 es $-O$ -alquilo de C_{1-3} .

38. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^2 es un enlace y R^1 es alquilo de C_{3-4} .

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es $-$

C(O)-alquilo de C_{1-8} , tal como R^{14} es -C(O)-alquilo de C_{1-3} , tal como R^{14} es -C(O)-alquilo de C_3 , tal como -C(O)-ciclopropilo.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -C(O)-O-alquilo de C_{1-8} , tal como, R^{14} es -C(O)-O-alquilo de C_{1-3} , tal como R^{14} se selecciona a partir del grupo que consiste de -C(O)-OCH₃, -C(O)-OCH₂CH₃, -OCH₂(CH₃)₂ y -O-ciclopropilo.

41. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -alquilo de C_{2-8} , tal como alquilo de C_{3-4} .

42. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -C(H)₂-cicloalquilo de C_{3-7} , tal como -C(H)₂-ciclopropilo o -C(H)₂-ciclobutilo.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -cicloalquilo de C_{3-7} , tal como -ciclopropilo o -ciclobutilo.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -alquilo de C_{2-8} , tal como alquilo de C_{3-4} , sustituido con uno o más -OH, tal como R^{14} es isopropilo sustituido con -OH.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -H.

46. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} es -S(O)₂-alquilo de C_{1-8} , tal como R^{14} es -S(O)₂-CH₃.

47. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{14} no es -CH₃.

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 es alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

49. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^4 es alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

50. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 y R^4 son H.

51. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

52. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^6 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

53. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 y R^6 son H.

54. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 y R^6 son -CH₃.

55. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 y R^6 están ligados entre sí para formar un anillo.

56. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^7 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

57. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^7 es H.

58. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^7 es -C(O)-O-CH₃ o -C(O)-CH₃.

59. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^8 es alquilo de C_{1-8} , tal como alquilo de C_{1-7} , tal como alquilo de C_{1-6} , tal como alquilo de C_{1-5} , tal como alquilo de C_{1-4} , tal como alquilo de C_{1-3} , tal como alquilo de C_{1-2} , tal como alquilo de C_1 .

60. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^8 es H.

61. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 o R^6 está ligado a R^7 o R^8 para formar un anillo, tal como R^5 está ligado a R^7 .

62. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^5 está ligado a R^7 para formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros.

63. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 o R^4 está ligado a R^5 o R^6 para formar un anillo, tal como R^3 está ligado a R^5 .

64. El compuesto para ser utilizado de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 está ligado a R^5 para formar un anillo de cuatro o cinco miembros.

65. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 o R^4 está ligado junto con R^7 o R^8 para formar un anillo, tal como R^3 está ligado a R^7 .

66. El compuesto para ser utilizado de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^3 está ligado a R^7 para formar un anillo de cuatro miembros.

67. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^9 es -C(H)-.

68. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{10} es H.

69. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{10} es Cl.

70. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{11} es F.

71. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{12} es -CF₃.

72. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{12} es -OCF₃.

73. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{12} es Cl o Br.

74. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^{11} es F y R^{12} es -CF₃.

75. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^9 es -C(H)-, R^{10} es H, R^{11} es F y R^{12} es -CF₃ u -OCF₃.

76. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^9 es -C(H)-, R^{10} es H, R^{11} es F y R^{12} es -CF₃.

77. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual R^9 es -C(H)-, R^{10} es H, R^{11} es F y R^{12} es -OCF₃.

78. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual -R¹-R² no es -CH₃.

79. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual no más de dos de R^{10} , R^{11} y R^{12} son H.

80. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual no más de uno de R^{10} , R^{11} y R^{12} es H.

81. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual cuando R^{11} y R^{12} son H, entonces R^{10} es halógeno.

82. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual no más de cinco de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son H.

83. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual cuando R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son H, entonces no más de dos de R^{10} , R^{11} y R^{12} son H.

84. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto no se selecciona a partir del grupo que consiste de

N1-[1-(3-clorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina;
 N1-metil-N1-(1-fenilciclopropil)-1,2-etandiamina;
 N-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;
 N-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-pirrolidina;
 N-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-pirrolidina;
 N-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;
 N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-pirrolidina;
 N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-azetidina;
 N-metil-N-(1-fenilciclopropil)-3-piperidina;
 N-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina;
 N-[1-(3-clorofenil)ciclopropil]-N-metil-3-azetidina; y
 N1-[1-(3-bromofenil)ciclopropil]-N1-metil-1,2-etandiamina.

85. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes, en el cual el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste de:

N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 ((1-aminociclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de metilo;
 azetidin-3-il(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;

N-(ciclopropilmetil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina;
 (2-aminoetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 N1-(ciclopropilmetil)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina;
 N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclopropancarboxamida;
 N1-ciclopropil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-bromofenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 1-((azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-ol;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)amino)-2-metilpropan-2-ol;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo;
 N1-ciclobutil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo;
 (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metansulfonamida;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo;
 (2-acetamido-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina;
 (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo;
 (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo;
 (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-(hidroxiamino)-2-metilpropil)carbamato de metilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de etilo;
 (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida;
 (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-metansulfonamida;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo;
 (R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo;

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de isopropilo;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilo;
 (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 N-((1-aminociclopropil)metil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilmetilo;
 N-((1-aminociclopropil)metil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)metansulfonamida;
 (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 (1S,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina;
 (1R,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina; y
 (S)-(azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo.

86. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes.

87. El compuesto o composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los ítems precedentes para ser utilizado en medicina.

88. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems 1 a 50 o la composición farmacéutica de conformidad con el ítem 51 para ser utilizado en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

89. El compuesto o composición farmacéutica para ser utilizados, de conformidad con el ítem 88, en el cual la IBD es colitis.

90. El compuesto o composición farmacéutica para ser utilizados, de conformidad con el ítem 88, en el cual la IBD es colitis ulcerante.

91. El compuesto o composición farmacéutica para ser utilizados, de conformidad con el ítem 88, en el cual la IBD es enfermedad de Crohn.

92. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems 1 a 85 o la composición farmacéutica de conformidad con el ítem 86 para ser utilizados en el tratamiento de xerocitosis hereditaria.

93. El compuesto de conformidad con cualquiera de los ítems 1 a 85 o la composición farmacéutica de conformidad con el ítem 86 para ser utilizados en el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

94. Un método para el tratamiento de IBD, xerocitosis hereditaria o ARDS que comprende la administración del compuesto definido en cualquiera de los ítems 1 a 85 o una composición de conformidad con el ítem 86 a un individuo que lo necesite.

95. El uso del compuesto definido en cualquiera de los ítems 1 a 85 o la composición de conformidad con el ítem 86 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de IBD, xerocitosis hereditaria o ARDS.

EJEMPLOS**EJEMPLO 1****N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo**Paso 1

A una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (105.75 mmoles) e isopropóxido de titanio(IV) (116.33 mmoles) en éter dietílico seco se agrega solución de bromuro de etilmagnesio 3M en éter (222.09 mmoles) a -78°C. La solución de color amarillo resultante se agita durante 10 minutos y se calienta lentamente hasta temperatura ambiente en el transcurso de 4 horas. Después se agrega trifluoruro de boro-eterato de dietilo (211.51 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extingue con solución de HCl 1.5 N y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se basifica con solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio anhidro para obtener un producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando gel de sílice neutro en TEA al 10% en acetato de etilo:éter de petróleo como eluyente para obtener 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (LCMS: MH⁺: 220.1) como producto.

Paso 2

A una solución agitada de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (0.2 g, 0.912 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agrega N,N-di-isopropiletilamina (0.35 mL, 2 mmoles) seguido por cloroformiato de metilo (0.122 g, 1.29 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución de salmuera y se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en hexanos como eluyente para obtener (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [1.2] como un sólido de color blanquecino (0.19 g, 75%).

Paso 3

A una solución de (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [1.2] (0.08 g, 0.29 mmoles) en DMF (3 mL) se agrega hidruro de sodio (60%, 0.016 g, 0.32 mmoles). La reacción se agita a 0°C durante 10 minutos después, se agrega clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletan-1-amina (0.037 g, 0.26 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución de salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano para obtener (2-(dimetilamino)etil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [1] como una goma de color amarillo (0.012 g, 15%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.55 (bs, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 3.55 (bs, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.70 (bs, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.48-1.18 (m, 4H).

HRMS calculado para: [C₁₆H₂₀F₄N₂O₂+H]⁺ 349.1534; encontrada: 349.1526 (desviación 2.3).

EJEMPLO [2]**(2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo**Paso 1

A una solución de (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo (20 g, 105.7 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agrega peryodinano de Dess-Martin (55.4 g, 126.8 mmoles) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra y el material filtrado se extrae con diclorometano, se lava con solución de tiosulfato de sodio saturada y solución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se seca al vacío para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como solvente para obtener (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] como un sólido de color blanco (19.5 g, 99%).

Paso 2

A una solución agitada de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (0.05 g, 0.22 mmoles) en IPA (5 mL) a 0°C se agrega (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] (0.029 g, 0.16 mmoles) y ácido acético (0.05 mL). La reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, después se agrega cianoborohidruro de sodio (0.016 g, 0.26 mmoles) a 0°C, después la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y la reacción se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de salmuera, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc en hexano como eluyente para obtener (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] como un líquido incoloro (0.03 g, 34%, LCMS MH⁺ = 391.1).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 16 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] para obtener (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [2.3] (14 g, 76%, LCMS MH⁺ = 449.2).

Paso 4

A una solución agitada de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [2.3] (7.8 g, 17.4 mmoles) en dioxano (10 mL) se agrega dioxano-HCl (20 mL) a 0°C y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentra a presión reducida y el residuo se tritura en pentano para obtener la sal clorhidrato de (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [2] como un sólido de color blanquecino (6.5 g, 97%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.53 (s, 2H), 7.42 (t, *J* = 10.40 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 16.80 Hz, 2H), 1.65 (bs, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

HRMS calculado para: [C₁₆H₂₀F₄N₂O₂+H]⁺ 349.1534; encontrada: 349.1521 (desviación 3.7 ppm).

EJEMPLO [3]**((1-aminociclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo**Paso 1

A una solución de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (0.2 g, 0.91 mmoles) y 0.16 g de N-(1-formilciclopropil)carbamato de ter-butilo (0.16 g, 0.91 mmoles) en diclorometano/alcohol isopropílico (3:2, 10 mL) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (0.38 g, 1.82 mmoles) a temperatura ambiente y la reacción se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con solución de salmuera y se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como sistema de solvente para obtener 1-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [3.1] como un sólido de color blanquecino (0.11 g, 31%, LCMS $MH^+ = 389.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.11 g de 1-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [3.1] y 0.073 g de cloroformiato de metilo para obtener el producto ((1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [3.2] como un sólido de color blanquecino (0.1 g, 80%, LCMS $MH^+ = 447.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de ((1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [3.2] para obtener ((1-aminociclopropil)metil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [3] como un sólido de color café (0.055 g, 55%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60-7.32 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.95-0.70 (m, 5H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_2+H]^+$ 347.1377; encontrado: 347.1369 (desviación 2.5 ppm).

EJEMPLO [4]**3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de metilo**Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina y 0.117 g de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener el producto 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [4.1] (0.39 g, crudo, LCMS $MH^+ = 375.1$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen

reaccionar 0.3 g de 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [4.1] para obtener el producto N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina [4.2] (0.2 g, crudo, LCMS $MH^+ = 275.1$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina y 0.2 mL de carbonocloridato de metilo para obtener 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de metilo [4] (0.045 g, 30%).

MS $(M+1)^+ = 391.1$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.45 (t, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 6.80$ Hz, 1H), 4.20-3.98 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{18}F_4N_2O_4+H]^+$ 391.1275; encontrado: 391.1264 (desviación 2.8 ppm).

EJEMPLO [5]

Azetidin-3-il(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [4.1] y 0.226 g de carbonocloridato de metilo para obtener el producto 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxycarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [5.1] (0.3 g, crudo, LCMS $MH^+ = 433.1$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxycarbonil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [5.1] para obtener azetidin-3-il(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [5] (0.04 g, 40%).

MS $(M+1)^+ = 333.1$.

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{15}H_{16}F_4N_2O_2+H]^+$ 333.1221; encontrado: 333.1215 (desviación 1.6 ppm).

EJEMPLO [6]

N-(ciclopropilmetil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de 3-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [4.1] y 0.274 g de ciclopropancarbaldehído para obtener el producto 3-((ciclopropilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo como una goma incolora (0.15 g, crudo, LCMS $MH^+ = 429.1$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen

reaccionar 0.15 g de 3-((ciclopropilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [6.1] para obtener N-(ciclopropilmetil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)azetidin-3-amina [6] como una goma incolora (0.1 g, 87%).

MS (M+1)⁺ = 329.1.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.80 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.79 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 1.17 (q, *J* = 42.00 Hz, 2H), 0.96 (q, *J* = 11.60 Hz, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.13 (q, *J* = 3.20 Hz, 2H).

HRMS calculado para: [C₁₇H₂₀F₄N₂+H]⁺ 329.1635; encontrado: 329.1624 (desviación 3.3 ppm).

EJEMPLO [7]

(2-aminoetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] y 0.29 g de (2-oxoetil)carbamato de ter-butilo para obtener el producto (2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)etil)carbamato de ter-butilo [7.1] como un sólido de color blanquecino (0.4 g, 60%, LCMS MH⁺ = 363.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de (2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)etil)carbamato de ter-butilo [7.1] y 0.32 g de cloroformiato de metilo para obtener el producto (2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [7.2] como un sólido de color blanquecino (0.4 g, crudo, LCMS MH⁺ = 421.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [7.2] para obtener (2-aminoetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [7] como un aceite de color amarillo (0.011 g, 04%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (bs, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.25 (s, 4H).

HRMS calculado para: [C₁₄H₁₆F₄N₂O₂+H]⁺ 321.1221; encontrado: 321.1217 (desviación 1.1 ppm).

EJEMPLO [8]

N1-(ciclopropilmetil)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.22 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo y 0.047 g de ciclopropancarbaldehído para obtener el producto (1-((ciclopropilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [8.1] como una goma incolora (0.2 g, 80%, LCMS MH⁺ = 459.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de (1-((ciclopropilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [8.1] para obtener N1-(ciclopropilmetil)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina [8] como un aceite de color amarillo (0.1 g, 66%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.70-7.60 (m, 2H), 7.45 (t, J = 40.00 Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.37 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 7H), 0.45 (q, J = 1.20 Hz, 2H), 0.07 (t, J = 3.60 Hz, 2H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2+\text{H}]^+$ 345.1948; encontrado: 345.1937 (desviación 3.3 ppm).

EJEMPLO [9]

N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclopropancarboxamida

Paso 1

A una solución agitada de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] (0.1 g, 0.256 mmoles) y DIPEA (0.09 mL, 0.512 mmoles) en DCM (5 mL) se agrega cloruro de ciclopropancarbonilo (0.054 g, 0.512 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de salmuera, se secan con sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener (1-(N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-ciclopropancarboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [9.1] como un líquido incoloro (0.1 g, 80%, LCMS MH^+ = 445.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hace reaccionar 0.1 g de (1-(N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-ciclopropancarboxamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [9.1] para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante HPLC preparativa utilizando TFA al 0.2% en acetonitrilo para obtener N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-ciclopropancarboxamida [9] como la sal TFA como un sólido de color café pálido (0.08 g, 80%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.76 (s, 3H), 7.52 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 3.20, 8.40 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 60.00 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.22 (s, 4H), (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.80-0.65 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 1H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 359.1741; encontrado: 359.1733 (desviación 2.2 ppm).

EJEMPLO [10]

N1-ciclopropil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 1.5 g de 3-(trifluorometil)benzonitrilo para obtener 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [10.1] (0.5 g, 30%, LCMS MH^+ = 202.1).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.275 g de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [10.1] para obtener (2-metil-1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)propan-2-il)carbamato de ter-butilo [10.2] como un sólido de color blanquecino (0.37 g, 73%, LCMS $MH^+ = 373.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.270 g de (2-metil-1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)propan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] con [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano para obtener (1-(ciclopropil(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [10.3] como una goma color blanquecina (0.1 g, 36%, LCMS $MH^+ = 413.4$).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.06 g de (1-(ciclopropil(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [10.3] para obtener N1-ciclopropil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina [10] como un sólido de color blanquecino (0.025 g, 50%, LCMS $MH^+ = 313.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.88 (s, 2H), 7.71-7.59 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 5.68$ Hz, 6H), 1.20-1.00 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.60-0.40 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{23}F_3N_2+H]^+$ 313.1886; encontrado: 313.1880 (desviación 2.1 ppm).

EJEMPLO [11]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de 3,5-diclorobenzonitrilo para obtener 1-(3,5-diclorofenil)ciclopropan-1-amina [11.1] (0.2 g, 34%, LCMS $MH^+ = 203.1$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de 1-(3,5-diclorofenil)ciclopropan-1-amina [11.1] y 0.18 g de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] para obtener el producto (1-((1-(3,5-diclorofenil) ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [11.2] como un líquido de color café (0.2 g, 54%, LCMS $MH^+ = 374.1$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de (1-((1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [11.2] para obtener el producto (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo [11.3] como un líquido incoloro (0.14 g, 60%, LCMS $MH^+ = 432.2$).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen

reaccionar 0.14 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo [11.3] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(3,5-diclorofenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [11] como un sólido de color blanquecino (0.037 g, 31%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.80 (bs, 3H), 7.48 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.14 (bs, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.17 (bs, 6H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 331.0975; encontrado: 331.0966 (desviación 2.7 ppm).

EJEMPLO [12]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(3-bromofenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 3 g de 3-bromobenzonitrilo para obtener 1-(3-bromofenil)ciclopropan-1-amina [12.1] (1.3 g, 56%, LCMS MH^+ = 213.0).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 1 g de 1-(3-bromofenil)ciclopropan-1-amina [12.1] y 0.97 g de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] para obtener el producto (1-((1-(3-bromofenil)ciclopropil)-amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] como un sólido de color amarillo (0.9 g, 67%, LCMS MH^+ = 384.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de (1-((1-(3-bromofenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] para obtener el producto (1-(3-bromofenil)ciclopropil)(2-((ter-butoxicarbonil)-amino)-2-metilpropil)carbamato de metilo como un líquido incoloro (0.4 g, 69%, LCMS MH^+ = 442.1).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (1-(3-bromofenil)ciclopropil)(2-((ter-butoxicarbonil)-amino)-2-metilpropil)carbamato de metilo [12.3] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-bromofenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [12] como la sal TFA (el compuesto se purifica mediante HPLC preparativa utilizando TFA al 0.1% en ACN) como un sólido de color blanco (0.02 g, 26%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.67 (bs, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.27 (t, J = 10.40 Hz, 2H), 7.10 (bs, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.52-3.37 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 4H), 1.15 (s, 6H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 341.0859; 343.0839; encontrado: 341.0847; 343.0828 (desviación 3.5; 3.3 ppm).

EJEMPLO [13]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 1 se adapta de manera que se hace reaccionar 1 g de 3-bromobenzonitrilo para obtener 1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-amina [13.1] (0.4 g, 32%, LCMS

MH⁺ = 168.5).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de 1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-amina [13.1] y 0.49 g de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] para obtener el producto (1-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [13.2] como un líquido de color café (0.25 g, 31%, LCMS MH⁺ = 339.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de (1-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [13.2] para obtener (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [13.3] como un líquido incoloro (0.17 g, 72%, LCMS MH⁺ = 397.1).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.17 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)ciclopropil)carbamato de metilo [13.3] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-clorofenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [13] como la sal TFA (el compuesto se purifica mediante HPLC preparativa utilizando TFA al 0.1% en ACN) como una goma incolora (0.1 g, 78%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59 (s, 2H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.33 (bs, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (bs, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.15 (s, 6H).

HRMS calculado para: [C₁₅H₂₁ClN₂O₂+H]⁺ 297.1364; encontrado: 297.1257 (desviación 2.5 ppm).

EJEMPLO [14]

1-((azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-ol

Paso 1

A una solución agitada de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (1.5 g, 6.84 mmoles) y ácido 1-(ter-butoxicarbonil)azetidin-2-carboxílico (1.23 g, 6.15 mmoles) en DMF se agrega Hatu (3.12 g, 8.21 mmoles), seguido por DIPEA (2.2 g, 17.10 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener un producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener 2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.1] como una goma incolora (2.3 g, 85%, LCMS MH⁺ = 403.3)."

Paso 2

A una solución de 2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.1] (2.3 g, 5.72 mmoles) en tetrahidrofurano se agrega complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1.8 g, 22.86 mmoles) a 0°C y la reacción se refluxa a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se extingue con metanol a 0°C hasta que se detiene la efervescencia. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución de

salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como solvente para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.2] como un líquido incoloro (1.45 g, 55%, LCMS M^+ = 389.4).

Paso 3

A una solución de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.2] (0.3 g, 0.77 mmoles) y carbonato de potasio (0.32 g, 2.31 mmoles) en acetonitrilo se agrega bromoacetato de metilo (0.35 g, 2.31 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como solvente para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(2-metoxi-2-oxoetil)-amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.3] como un líquido incoloro (0.25 g, 70%, LCMS MH^+ = 461.2).

Paso 4

A una solución agitada de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-metoxi-2-oxoetil)-amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.3] (0.2 g, 0.43 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C se agrega bromuro de metilmagnesio (0.21 g, 1.74 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas, después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extingue con solución de cloruro de amonio acuosa y se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(2-hidroxil-2-metilpropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.4] como una goma incolora (0.15 g, 75%, LCMS MH^+ = 461.2).

Paso 5

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.12 g de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-hidroxil-2-metilpropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.4] para obtener 1-((azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-ol [14] como un sólido de color blanquecino (0.06 g, 66%, LCMS MH^+ = 361.2).

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.07 (q, J = 62.80 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 32.80 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.58-1.87 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 0.95-0.90 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{24}F_4N_2O+H]^+$ 361.1898; encontrado: 361.1889 (desviación 2.4 ppm).

EJEMPLO [15]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [10.1] y 0.52 g de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo para obtener el producto (2-metil-1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)propan-2-il)carbamato de ter-butilo [15.1] (0.35 g, 69%, LCMS MH⁺ = 373.3).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (2-metil-1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)propan-2-il)carbamato de ter-butilo [15.1] para obtener el producto (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-carbamato de metilo [15.2] como un líquido incoloro (0.2 g, 57%, LCMS MH⁺ = 431.4).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [15.2] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [15] como un sólido de color blanquecino (0.03 g, 20%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.85 (bs, 2H), 7.57 (t, *J* = 5.20 Hz, 2H), 7.40 (bs, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 1.50 (bs, 2H), 1.37 (bs, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.18 (s, 6H).

HRMS calculado para: [C₁₆H₂₁F₃N₂O₂+H]⁺ 331.1628; encontrado: 331.1620 (desviación 2.5 ppm).

EJEMPLO [16]**1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidín-2-il)metil)amino)-2-metilpropan-2-ol**

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.09 g de 1-((azetidín-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-ol [14] para obtener 1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)((1-metilazetidín-2-il)metil)amino)-2-metilpropan-2-ol [16] como una goma incolora (0.02 g, 21%, LCMS MH⁺ = 375.2).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 9.20 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.65 (d, *J* = 13.20 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 3H), 1.90-1.30 (m, 3H), 1.08-0.80 (m, 1H), 0.30-0.20 (m, 1H).

HRMS calculado para: [C₁₉H₂₆F₄N₂O+H]⁺ 375.2054; encontrado: 375.2044 (desviación 2.6 ppm).

EJEMPLO [17]**(2-amino-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo**Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.054 g de 1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropan-1-amina [36.6] para obtener (1-

((1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [17.1] como un sólido de color blanquecino (0.052 g, 54%, LCMS MH^+ = 392.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.05 g de (1-((1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [17.1] para obtener (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo [17.2] como un sólido de color blanquecino (0.042 g, 73%, LCMS MH^+ = 450.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.04 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil)carbamato de metilo [17] como un sólido de color blanquecino (0.021 g, 61%, LCMS MH^+ = 350.2).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.81 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26-3.25 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.24-1.21 (m, 6H).

HRMS calculado para: $[C_{15}H_{19}F_4N_3O_2+H]^+$ 350.1486; encontrado: 350.1483 (desviación 0.9 ppm).

EJEMPLO [18]

N1-ciclobutil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina

A una solución agitada de 2-(ciclobutil(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)acetonitrilo [82] (0.25 g, 0.85 mmoles) en tolueno (3 mL) se agrega isopropóxido de titanio(IV) (0.26 mL, 0.85 mmoles) a -40°C y la reacción se agita durante 15 minutos. Se agrega solución de bromuro de metilmagnesio (7.2 mmoles) mediante goteo en el transcurso de un periodo de 10 minutos y la reacción posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extingue con solución de cloruro de amonio y se extrae con DCM (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se concentran al vacío y se purifican mediante cromatografía de vaporización instantánea en columna utilizando 15% de EtOAc/éter de petróleo como eluyente para obtener N1-ciclobutil-2-metil-N1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)propan-1,2-diamina [18] como una goma de color pardusco (0.05 g, 18%, LCMS MH^+ = 327.1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60-7.54 (m, 5H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 1.99-1.93 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 5H), 1.10-1.07 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{25}F_3N_2+H]^+$ 327.2042; encontrado: 327.2036 (desviación 2.2 ppm).

EJEMPLO [19]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] con cloroformiato de etilo para obtener (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo [19.1] como un líquido incoloro (0.14 g, 79%

LCMS $MH^+ = 463.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo [19.1] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de etilo [19] como un sólido de color blanquecino (0.062 g, 72%, LCMS $MH^+ = 363.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (bs, 3H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.55 (bs, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.35 (bs, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.50-1.10 (m, 3H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 363.1690; encontrado: 363.1686 (desviación 1.1 ppm).

EJEMPLO [20]

(2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-amina [9.1] y 0.19 g de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.1] para obtener el producto (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [20.1] como una goma de color café (0.26 g, 60%, LCMS $MH^+ = 407.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.26 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [20.1] para obtener el producto (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [20.2] como un líquido incoloro (0.18 g, 60%, LCMS $MH^+ = 465.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.18 g de (2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [20.2] para obtener (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [20] como un sólido de color blanquecino (0.1 g, 71%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.68 (bs, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.28 (bs, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (bs, 2H), 1.41 (bs, 2H), 1.25 (bs, 2H), 1.12 (s, 6H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 365.1483; encontrado: 365.1473 (desviación 2.6 ppm).

EJEMPLO [21]

N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metansulfonamida

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] con 0.26 g de dicloruro de sulfuro para obtener (1-(N-(1-(4-fluoro-3-

(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-metilsulfonamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [21.1] (0.12 g, 33%, LCMS $MH^+ = 469.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.12 g de (1-(N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metilsulfonamido)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [21.1] para obtener N-(2-amino-2-metilpropil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metansulfonamida [21] como un sólido de color blanquecino (0.048 g, 50%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (dd, $J = 2.40, 6.40$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 1.20$ Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

HRMS calculado para: $[C_{15}H_{20}F_4N_2O_2S+H]^+$ 369.1254; encontrado: 369.1242 (desviación 3.2 ppm).

EJEMPLO [22]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 2 g de (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (2R)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.1] como un líquido de color amarillo pálido (1.5 g (crudo), 79%).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 1.5 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] con (2R)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.1] para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo como un líquido incoloro (1.3 g, 48%, LCMS $MH^+ = 403.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.2] y 0.09 g de cloroformiato de metilo para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.3] como una goma incolora (0.13 g, 52%, LCMS $MH^+ = 361.4$ (masa cortada en Boc)).

Paso 4

A una solución agitada de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)-metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.3] (0.12 g, 0.26 mmoles) en DCM se agrega HCl gaseoso en éter dietílico a 0°C y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante trituración en éter dietílico para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [22] (sal HCl) como un sólido de color blanco (0.1 g, 97%, LCMS $MH^+ = 361.2$).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30-9.00 (bs, 1H), 8.60-8.20 (bs, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 3.76-0.75 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 361.1534; encontrado: 361.1521 (desviación 3.6 ppm).

EJEMPLO [23]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 3 g de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.1] como un líquido de color amarillo pálido (2 g (crudo), 62%).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hace reaccionar 1 g de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclopropan-1-amina [1.1] con (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.1] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] (1.2 g, 66%, LCMS MH^+ = 403.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 1 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] y 0.21 g de cloroformiato de metilo para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.25 g, 73%, LCMS MH^+ = 461.2).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.12 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.3] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [23] (sal HCl) como un sólido de color blanquecino (0.09 g, 90%, LCMS MH^+ = 361.2).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.60-9.40 (bs, 1H), 9.00-8.20 (bs, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.23-3.07 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 361.1534; encontrado: 361.1524 (desviación 2.6 ppm).

EJEMPLO [24]

(2-acetamido-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [2] y 0.022 g de cloruro de acetilo para obtener (2-acetamido-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [24] como una goma incolora (0.034 g, 30%).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.53-7.38 (m, 2H), 7.30 (bs, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (bs, 2H), 1.30 (bs, 2H), 1.14 (s, 6H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; encontrado: 391.1637 (desviación 0.7 ppm).

EJEMPLO [25]

N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (1-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)-2-metilpropan-2-il)carbamato de ter-butilo [2.2] para obtener N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-2-metilpropan-1,2-diamina [25] como una goma incolora (0.05 g, 67%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (dd, $J = 2.00, 7.00$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.40 (bs, 2H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

HRMS calculado para: $[C_{14}H_{18}F_4N_2+H]^+$ 290.1479; encontrado: 291.1467 (desviación 4.1 ppm).

EJEMPLO [26]

(azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.45 g de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [14.2] para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [26.1] como una goma incolora (0.125 g, 25%, LCMS $MH^+ = 447.1$).

Paso 2

A una solución agitada de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)-metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [26.1] (0.25 g, 0.56 mmoles) en diclorometano (6 mL) a 0°C se agrega ácido trifluoroacético (4 mL, 52 mmoles) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluye con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de salmuera y se concentran a presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante HPLC preparativa para obtener (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [26] sal trifluoroacetato como un sólido de color blanco, (0.035 g, 19%, LCMS $MH^+ = 347.1$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (bs, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.43 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_2+H]^+$ 347.1377; encontrado: 347.1374 (desviación 0.9 ppm).

EJEMPLO [27]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.08 g de (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [23] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo [27] como una goma incolora (0.055 g, 73%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.49-7.42 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.23-1.61 (m, 8H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1683 (desviación 1.8 ppm).

EJEMPLO [28]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-amina [9.1] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [28.1] como una goma de color café pálido (0.3 g, 54%, LCMS MH^+ = 419.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [28.1] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [28.2] como una goma incolora (0.3 g, 85%, LCMS MH^+ = 477.1).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [28.2] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [28] como un sólido de color blanco (0.65 g, 60%, LCMS MH^+ = 377.1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.25 (bs, 2H), 3.69 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.05-1.45 (m, 1H), 1.95-1.28 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.35 (bs, 1H), 1.25 (bs, 1H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; encontrado: 377.1476 (desviación 1.8 ppm).

EJEMPLO [29]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [3], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-amina [9.1] para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [29.1] como un líquido incoloro (0.35 g, 49%, LCMS MH^+ = 419.1).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.35 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [29.1] para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [29.2] como una goma de color café pálido (0.2 g, 50%, LCMS MH^+ = 477.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen

reaccionar 0.1 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [29.2] para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)-carbamato de metilo [29] (sal HCl) como un sólido de color blanco (0.05 g, 58%, LCMS $MH^+ = 377.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.13 (bs, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; encontrado: 377.1472 (desviación 2.9 ppm).

EJEMPLO [30]

(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.19 g de (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [26] para obtener (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilazetidin-2-il)metil)carbamato de metilo [30] como una goma incolora (0.02 g, 10%, LCMS $MH^+ = 361.1$).

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.25 (m, 3H), 2.64 (bs, 1H), 2.20 (bs, 3H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.44 (bs, 1H), 1.30-1.18 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 361.1534; encontrado: 361.1528 (desviación 1.7 ppm).

EJEMPLO [31]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.02 g de (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [22] para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo [31] como una goma incolora (0.013 g, 62%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60-7.30 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1679 (desviación 3.1 ppm).

EJEMPLO [32]

(Azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [14], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.6 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-amina [9.1] para obtener 2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)-fenil)ciclopropil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.1] como una goma incolora (0.6 g, 56%, LCMS $MH^+ = 419.2$).

Paso 2

A una solución agitada de 2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.1] (0.6 g, 1.43 mmoles) en THF seco (3 mL) se agrega complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0.46 g, 5.74 mmoles) mediante goteo bajo atm de N_2 . La mezcla de reacción resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente, después se calienta hasta 60 °C durante

2 horas. La mezcla de reacción se extingue con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea en columna utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-ciclopropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.2] como una goma incolora (0.2 g, 34%, LCMS $MH^+ = 405.1$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.2] para obtener 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.3] como una goma incolora (0.2 g, 87%, LCMS $MH^+ = 463.2$).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [26], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de 2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [32.3] para obtener (azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [32] como una goma incolora (0.055 g, 35%, LCMS $MH^+ = 463.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (t, $J = 10.40$ Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.50-1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_3+H]^+$ 363.1326; encontrado: 363.1321 (desviación 1.4 ppm).

EJEMPLO [33]

(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-(hidroxiamino)-2-metilpropil)carbamato de metilo

Paso 1

A una solución agitada de (2-amino-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [2] (0.25 g, 0.717 mmoles) en DMF (5 mL) se agrega peróxido de benzoilo (0.26 g, 1.076 mmoles) y fosfato de potasio (0.146 g, 1.076 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con acetato de etilo (2*25 mL), la capa orgánica combinada se seca con sulfato de sodio y se concentra para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante cromatografía en columna utilizando 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (2-((benzoiloxi)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [33.1] como un sólido de color blanquecino (0.18 g, 54%).

Paso 2

A una solución agitada de (2-((benzoiloxi)amino)-2-metilpropil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo [33.1] (0.16 g, 0.341 mmoles) en metanol (5 mL) se agrega monohidrato de hidrazina (3 mL g, 61.72 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calienta lentamente

hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con acetato de etilo (2*25 mL), la capa orgánica combinada se seca con sulfato de sodio y se concentra para obtener el producto crudo el cual se purifica mediante HPLC preparativa para obtener (1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(2-(hidroxiamino)-2-metilpropil)carbamato de metilo [33] como un sólido de color blanquecino (15.7 mg, 13%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50 (bs, 1H), 7.42 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.05 (bs, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.22-1.24 (m, 2H), 0.85 (d, J = 10.40 Hz, 6H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ 365.1483; encontrado: 365.1478 (desviación 1.3 ppm).

EJEMPLO [34]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] para obtener (S)-2-(((etoxicarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [34.1] como una goma incolora (0.16 g, 55%, LCMS MH^+ = 375.2 (masa cortada en boc)).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.14 g de (S)-2-(((etoxicarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)-carbamato de etilo [34] como sólido de color blanco (0.1 g, 83%).

MS $(\text{M}+1)^+$ = 375.2.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40-9.05 (bs, 1H), 8.60-8.20 (bs, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.49 (t, J = 9.20 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 3H), 1.65-1.40 (m, 3H), 1.40-1.10 (m, 5H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1686 (desviación 1.2 ppm).

EJEMPLO [35]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de etilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo [34] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((1-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de etilo [35] como una goma incolora (0.075 g, 80%, LCMS MH^+ = 389.1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 4.80 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (q, J = 8.40 Hz, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 4H), 1.16 (t, J = 6.80 Hz, 3H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 389.1847; encontrado: 389.1843 (desviación 1.0 ppm).

EJEMPLO [36]

(S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.8 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] y 0.69 g de cloruro de metansulfonilo para obtener el producto (S)-2-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [36.1] como una goma incolora (0.4 g, 42%).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de (S)-2-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [36.1] para obtener (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida [36] como un sólido de color blanquecino (0.28 g, 80%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50-9.25 (s, 1H), 8.95-8.65 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.80 Hz, 1H), 3.80-3.55 (m, 3H), 3.35-3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.10-1.65 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H).

HRMS calculado para: [C₁₆H₂₀F₄N₂O₂+H]⁺ 381.1254; encontrado: 381.1250 (desviación 1.3 ppm).

EJEMPLO [37]

(S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)metansulfonamida

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.12 g de (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida [36] para obtener (S)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)metansulfonamida [37] como una goma incolora (0.08 g, 67%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69 (dd, *J* = 2.12, 6.68 Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.04 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 40.00, Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.20 (m, 2H).

HRMS calculado para: [C₁₇H₂₂F₄N₂O₂+H]⁺ 395.1411; encontrado: 395.1406 (desviación 1.3 ppm).

EJEMPLO [38]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de etilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [22.2] y 0.07 g de cloroformiato de etilo para obtener (R)-2-(((etoxicarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [38.1] como una goma incolora (0.14 g, 48%, LCMS MH⁺ = 375.1 (masa cortada en Boc)).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.13 g de (R)-2-(((etoxicarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-

(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)-carbamato de etilo [38] (sal HCl) como un sólido de color blanco (0.115 g, 99%, LCMS $MH^+ = 375.1$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.30-9.10 (bs, 1H), 8.60-8.20 (bs, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.80-3.50 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.10-1.70 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 3H), 1.35-1.07 (m, 5H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1688 (desviación 0.5 ppm).

EJEMPLO [39]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

A una solución helada de ácido (S)-4-(ter-butoxicarbonil)-morfolin-3-carboxílico (0.37 g, 1.642 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agrega trietilamina (0.76 mL, 5.474 mmoles) y seguido por solución de anhídrido propilfosfónico (2.61 g, 4.106 mmoles) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción resultante se agita a 0°C durante 20 minutos, después 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] (0.3 g, 1.368 mmoles) se agrega y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se extingue con agua y se extrae con acetato de etilo (2*80 mL). La capa orgánica combinada se lava con solución de bicarbonato de sodio al 10%, salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-carbamoil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [39.1] como un líquido de color amarillo (0.55 g, 93%, LCMS $MH^+ = 433.1$).

Paso 2

A una solución enfriada de (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [39.1] (0.55 g, 1.271 mmoles) en THF seco (5 mL) se agrega complejo de borano-sulfuro de dimetilo (9.6 mL, 2.543 mmoles) mediante goteo bajo atm de N_2 . La mezcla de reacción resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extingue con metanol y después se refluja durante 1 hora y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se diluye con agua y se extrae con diclorometano (2*100 mL), la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener (3R)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)-morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [39.2] como una goma incolora (0.28 g, 52%, LCMS $MH^+ = 419.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (3R)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [39.2] para obtener el producto (R)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxicarbonil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo como una goma incolora (0.2 g, 71%, LCMS $MH^+ = 477.2$).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.2 g de (R)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-

(metoxycarbonil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [39.3] para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)-carbamato de metilo [39] como un sólido de color blanco (0.15 g, 88%, LCMS $MH^+ = 377.2$).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.11 (bs, 1H), 7.70-7.30 (m, 3H), 3.85 (d, $J = 11.20$ Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.63 (bs, 3H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 32.00$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.53 (bs, 2H), 1.50-1.20 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; encontrado: 377.1475 (desviación 2.1 ppm).

EJEMPLO [40]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo [39] para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo [40] como una goma incolora (0.08 g, 85%, LCMS $MH^+ = 391.2$).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.54-7.44 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 5H), 1.46-1.25 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; encontrado: 391.1633 (desviación 1.7 ppm).

EJEMPLO [41]

(R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo y 0.11 g de cloruro de metansulfonilo para obtener (R)-2-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [41.1] como una goma incolora (0.16 g, 34%, LCMS $MH^+ = 381.1$ (masa cortada en Boc)).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de (R)-2-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)metilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [41.1] para obtener (R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)metansulfonamida [41] (sal HCl) como un sólido de color blanquecino (0.11 g, 84%, LCMS $MH^+ = 381.1$).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.27 (bs, 1H), 8.67 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.52 (t, $J = 9.60$ Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.30 (bs, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{20}F_4N_2O_2S+H]^+$ 381.1254; encontrado: 381.1251 (desviación 0.7 ppm).

EJEMPLO [42]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.8 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] con (3R)-3-formilmorfolin-4-carboxilato de ter-butilo para obtener (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [42.1] como una goma incolora (0.9 g, 59%, LCMS $MH^+ = 419.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [42.1] para obtener (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [42.2] como una goma incolora (0.17 g, 50%, LCMS $MH^+ = 377.2$).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.17 g de (S)-3-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo [42.2] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo [42] como un sólido de color blanco (0.135 g, 92%; LCMS $MH^+ = 377.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (bs, 2H), 7.50-7.37 (m, 3H), 3.86 (d, $J = 11.60$ Hz, 2H), 3.75-3.40 (m, 8H), 3.25 (d, $J = 40.00$ Hz, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 1.57 (bs, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; encontrado: 377.1476 (desviación 1.9 ppm).

EJEMPLO [43]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(morfolin-3-ilmetil)carbamato de metilo [42] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((4-metilmorfolin-3-il)metil)carbamato de metilo [43] como un sólido de color blanco (0.075 g, 80%, LCMS $MH^+ = 391.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52-7.42 (m, 3H), 3.70-3.55 (m, 5H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 3.00-3.02 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; encontrado: 391.1633 (desviación 1.7 ppm).

EJEMPLO [44]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de isopropilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [45], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] y 0.67 g de cloroformiato de isopropilo para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(isopropoxycarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [44.1] como un líquido incoloro (0.1 g, 83%).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [26], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(isopropoxycarbonil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [44.1] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)-carbamato de isopropilo [44] como un líquido de color amarillo pálido (0.07 g, 88%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (bs, 1H), 7.57 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.24 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 6.24 Hz, 1H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 3H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.22-1.05 (m, 6H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 389.1847; encontrado: 389.1838 (desviación 2.3 ppm).

EJEMPLO [45]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilo

Paso 1

A una solución agitada de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] (0.15 g, 0.37 mmoles) en acetonitrilo (4 mL) se agrega carbonato de cesio (0.36 g, 1.12 mmoles) y cloroformiato de ciclopropano (0.09 g, 0.75 mmoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtra y se concentra para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía de vaporización instantánea en columna utilizando acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para obtener (S)-2-(((ciclopropoxycarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [45.1] como un líquido incoloro (0.16 g, 89%, LCMS MH^+ = 387.1 (masa cortada en boc)).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [26], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.16 g de (S)-2-(((ciclopropoxycarbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [45.1] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilo [45] como un líquido de color amarillo (0.1 g, 83%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43-7.41 (m, 3H), 3.50-3.00 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 5H), 0.80-0.30 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 387.1690; encontrado: 387.1688 (desviación 0.5 ppm).

EJEMPLO [46]

(R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.7 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] y (2R)-2-formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [46.1] como un líquido incoloro (0.68 g, 51%, LCMS MH^+ = 417.2).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [46.1] para obtener (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)-metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [46.2] como un líquido de color café (0.13 g, 22%, LCMS MH^+ = 375.1 (masa cortada en boc)).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de (R)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [46.2] para obtener (R)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metil-pirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo [46] como una goma incolora (0.125 g, 96%, LCMS MH^+ = 375.4).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.64 (bs, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.68 (bs, 3H), 3.60 (bs, 1H), 3.24-3.22 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.95 (bs, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.10 (bs, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1684 (desviación 1.8 ppm).

EJEMPLO [47]

N-((1-aminociclopropil)metil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (1-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [3.1] para obtener N-((1-aminociclopropil)metil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [47] como un sólido de color blanco (0.08 g, 96%, LCMS MH^+ = 288.1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60-10.20 (m, 2H), 8.90-8.65 (m, 2H), 8.20-7.90 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 2H), 1.14-0.80 (m, 4H).

HRMS calculado para: $[C_{14}H_{16}F_4N_2+H]^+$ 289.1322; encontrado: 289.1310 (desviación 4.2 ppm).

EJEMPLO [48]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de ciclopropilmetilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [45], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [23.2] y 0.125 g de ciclopropilcloroformiato de metilo para obtener (S)-2-(((ciclopropilmetoxi)-carbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [48.1] (0.25 g, 80%).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [26], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.12 g de (S)-2-(((ciclopropilmetoxi)carbonil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [48.1] para obtener ciclopropil(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(pirrolidin-2-ilmetil)carbamato de metilo [48] como un líquido de color amarillo (0.085 g, 88%).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52-7.43 (m, 3H), 3.87 (d, $J = 7.00$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 3H), 3.00-2.53 (m, 2H), 4.80-1.55 (m, 4H), 1.45-1.20 (m, 4H), 1.00 (s, 1H), 0.45 (s, 2H), 0.20 (s, 2H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 401.1847; encontrado: 401.1845 (desviación 0.3 ppm).

EJEMPLO [49]

N-((1-aminociclopropil)metil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)metansulfonamida

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (1-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [3.1] y 0.13 g de cloruro de metansulfonilo para obtener (1-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-metilsulfonamido)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [49.1] como un sólido de color blanco (0.3 g, 83%, LCMS $\text{MH}^+ = 367.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.1 g de (1-((N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-metilsulfonamido)metil)ciclopropil)carbamato de ter-butilo [49.1] para obtener N-((1-aminociclopropil)metil)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metansulfonamida [49] como un sólido de color blanco (0.08 g, 93%, LCMS $\text{MH}^+ = 367.2$).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (bs, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 4.96$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.33 (s, 2H), 0.92 (d, $J = 44.32$ Hz, 4H).

HRMS calculado para: $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 367.1098; encontrado: 367.1089 (desviación 2.5 ppm).

EJEMPLO [50]

(S)-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] y (2S)-2-formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [50.1] como un líquido incoloro (0.65 g, 68%, LCMS $\text{MH}^+ = 417.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.4 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [50.1] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxycarbonil)amino)-metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [50.2] como un líquido de color café (0.32 g, 70%, LCMS $\text{MH}^+ = 375.1$ (masa cortada en boc)).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.3 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-(metoxycarbonil)amino)metil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo [50.2] para obtener (S)-(1-(4-fluoro-3-

(trifluorometil)fenil)ciclopropil)((2-metilpirrolidin-2-il)metil)carbamato de metilo [50] como un sólido de color blanco (0.25 g, 96%, LCMS $MH^+ = 375.0$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.70 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.52 (q, $J = 9.68$ Hz, 3H), 3.81 (t, $J = 45.48$ Hz, 4H), 3.22 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J = 8.36$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 5.52$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (bs, 2H), 1.10 (s, 3H).

HRMS calculado para: $[C_{18}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; encontrado: 375.1688 (desviación 0.6 ppm).

EJEMPLO [51]

(1S,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [2], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.8 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] y N-[(1S)-2-oxociclopentil]carbamato de ter-butilo para obtener los diastereómeros ((1S,2S)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)ciclopentil)-carbamato de ter-butilo [51.1] como una goma de color amarillo (0.43 g, 58%, LCMS $MH^+ = 403.2$) y ((1S,2R)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)amino)-ciclopentil)carbamato de ter-butilo [51.2] como un sólido de color blanco (0.31 g, 42%, LCMS $MH^+ = 403.2$).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.04 g de ((1S,2S)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)ciclopentil)carbamato de ter-butilo [51.1] para obtener (1S,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclopentan-1,2-diamina [51] como una goma de color café (0.012 g, 35%, LCMS $MH^+ = 303.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93 (t, $J = 22.80$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 9.20$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 1.60$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.80$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 1.20$ Hz, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.63-1.55 (m, 5H).

HRMS calculado para: $[C_{15}H_{18}F_4N_2+H]^+$ 303.1479; encontrado: 303.1472 (desviación 2.3 ppm).

EJEMPLO [52]

(1R,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)-ciclopentan-1,2-diamina

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [22], Paso 4 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.15 g de ((1S,2R)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)ciclopentil)carbamato de ter-butilo [51.2] para obtener (1R,2S)-N1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclopentan-1,2-diamina [52] como un sólido de color blanquecino (0.112 g, 88%, LCMS $MH^+ = 303.2$).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.66 (bs, 1H), 8.80-8.30 (m, 1H), 8.30-7.60 (m, 3H), 7.70-7.45 (m, 1H), 7.39-7.14 (m, 1H), 4.50-3.80 (m, 2H), 3.80-3.55 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.50-1.05 (m, 5H).

HRMS calculado para: $[C_{15}H_{18}F_4N_2+H]^+$ 303.1479; encontrado: 303.1474 (desviación 1.6 ppm).

EJEMPLO [53]

(S)-(azetidín-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)carbamato de metilo

Paso 1

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [39], Paso 1 se adapta de manera que se hacen reaccionar 1.3 g de 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-amina [1.1] para obtener (S)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)ciclopropil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [53.1] como un líquido de color café (2.2 g, 92%, LCMS MH^+ = 303.1 (masa cortada en boc)).

Paso 2

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [32], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 2.2 g de (S)-2-((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-carbamoil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [53.1] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [53.2] como un líquido incoloro (1.2 g, 57%, LCMS MH^+ = 389.2).

Paso 3

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [1], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.25 g de (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [53.2] para obtener (S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)-metil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo [53.3] como una goma de color café (0.26 g, 92%, LCMS MH^+ = 447.2).

Paso 4

El procedimiento utilizado en el Ejemplo [26], Paso 2 se adapta de manera que se hacen reaccionar 0.5 g de ter-butil-(S)-2-(((1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-ciclopropil)(metoxicarbonil)amino)metil)azetidina [53.3] para obtener (S)-(azetidin-2-ilmetil)(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)carbamato de metilo [53] como un líquido de color café (0.04 g, 11%, LCMS MH^+ = 347.0).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.44-7.28 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.58-3.33 (m, 5H), 3.05 (s, 2H), 2.00 (t, J = 43.60 Hz, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.24 (s, 2H).

HRMS calculado para: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_2+H]^+$ 347.1377; encontrado: 347.1369 (desviación 2.4 ppm).

EJEMPLO [54]

Solubilidad de los compuestos

El objetivo de este experimento es determinar la solubilidad de los compuestos en solución amortiguadora de fosfato 50 mM utilizando HPLC.

Método

Tiempo de incubación	16 horas a ~ 25°C
pH de la solución amortiguadora	solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM, pH 7.40
Concentración de incubación del compuesto de prueba	1600 µM
Replicados	n=2
Análisis	HPLC
Compuestos patrón	Cafeína [Solubilidad (1400-1900 µM)], dietilestilbestrol [Solubilidad (0 µM)] y tamoxifeno [Solubilidad (<20 µM)]
Suministrables	Solubilidad del compuesto de prueba mg/mL

Preparación de la solución amortiguadora de fosfato (pH 7.4)

Se disuelven 2.79 g de K₂HPO₄ y 0.54 g de KH₂PO₄ en 390 mL de agua milliQ. El pH se ajusta a 7.4 utilizando HCl 1N/NaOH 1N y se hace que el volumen final sea 400 mL con agua milliQ.

Preparación y dilución del compuesto de prueba

Se prepara solución de reserva maestra 80 mM de los compuestos de prueba en 100% de DMSO. En caso de compuestos no solubles/presentación en menor cantidad, se preparan soluciones de reservas 40/20/10 Mm y se utilizan para el experimento.

Procedimiento de la prueba

- 245 µL de solución amortiguadora de fosfato 50 mM después se agregan 5 µL de cada uno de los compuestos de prueba/patrones (80 mM) en sus posiciones respectivas a la placa de 96 cavidades de 1.1 mL.
- Los controles de DMSO se preparan tomando 245 µL de DMSO al 100% después 5 µL de cada compuesto de prueba en sus posiciones respectivas y se agregan a la placa de 96 cavidades de 1.1 mL
- La placa se incuba con mezclado a 1600 RPM durante 16 horas a temperatura ambiente (~23 °C).
- Después de la incubación, las muestras se filtran utilizando placas Millipore.
- Los filtrados se analizan mediante HPLC-UV.

Cálculo de la solubilidad

La solubilidad se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Solubilidad } (\mu\text{M}) = \frac{(\text{Area de la muestra en solución amortiguadora})}{(\text{Area de la muestra en DMSO})} \times 1600$$

Resultados

Compuesto	Solubilidad medida en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4		Compuesto	Solubilidad medida en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4	
	(mg/ml)	(μ M) (redondeada)		(mg/ml)	(μ M) (redondeada)
[1]	0.5409	1600	[27]	0.5918	1600
[2]	0.5555	1600	[28]	0.6738	1600
[3]	0.5599	1600	[29]	0.6773	1600
[4]	0.0279	100	[30]	0.5984	1700
[6]	0.6792	1500	[31]	0.5575	1500
[8]	0.5109	1500	[32]	0.5578	1500
[9]	0.582	1200	[33]	0.1375	400
[10]	0.4809	1400	[34]	0.594	1400
[11]	0.5778	1600	[35]	0.5679	1500
[12]	0.3755	800	[36]	0.3218	800
[13]	0.6337	1500	[37]	0.621	1600
[14]	0.7554	1600	[38]	0.6157	1500
[15]	0.526	1400	[42]	0.6118	1500
[16]	0.5974	1600	[43]	0.5996	1500
[17]	0.5636	1500	[44]	0.6148	1600
[19]	0.607	1500	[45]	0.6009	1600
[20]	0.5836	1500	[46]	0.585	1400
[21]	0.5646	1500	[47]	0.4635	1400

Resultados (cont.)

Compuesto	Solubilidad medida en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4		Compuesto	Solubilidad medida en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4	
	(mg/ml)	(μ M) (redondeada)		(mg/ml)	(μ M) (redondeada)
[22]	0.6666	1700	[50]	0.5747	1400
[23]	0.653	1600	[51]	0.2392	700
[24]	0.5958	1500	[52]	0.4797	1400
[25]	0.4824	1700	[53]	0.5907	1700
[26]	0.6868	1500	NS6180	0.0009	2.8

Conclusión

Se demuestra que los compuestos analizados tienen solubilidad en solución amortiguadora de fosfato pH 7.4 de 400 a 1700 μ M, mientras que NS6180 tiene una solubilidad de 2.8 μ M.

EJEMPLO [55]**Inhibición de K_{Ca}3.1**Prueba de K_{Ca}3.1 de eritrocito

Se extrae sangre humana a partir de voluntarios humanos sanos en un vial para muestra de sangre con heparina, estándar (Vacutainer, Li/heparina, BD Bioscience, Plymouth, Reino Unido). Los eritrocitos se sedimentan mediante centrifugación, y el plasma y la capa leucocitaria se eliminan mediante aspiración. Los eritrocitos se lavan tres veces en la solución de sal experimental y después se almacenan a 0°C hasta su uso. Las muestras de sangre provenientes de ratones NMRI o provenientes de ratas Wistar se tratan de manera similar. El principio metodológico se explica en Macey et al. (1978) y se describe adicionalmente en Strøbæk et al. (2013). La activación de los canales de K_{Ca}3.1 de eritrocito se obtiene mediante la adición del ionóforo de Ca²⁺ [A23187](#), el cual ocasiona la hiperpolarización sincronizada, la cual se reporta como un desplazamiento mediado por CCCP en el pH extracelular no amortiguado de la suspensión de eritrocitos. Procedimiento estándar: 3 mL de solución de sal experimental sin solución amortiguadora (en mM: 2 de KCl, 154 de NaCl, 0.05 de CaCl₂) se calientan hasta 37°C con agitación. Se agregan los eritrocitos sedimentados (50 μ L, concentración de citocrito final 1.5%), y se sigue el pH extracelular (pH_o) con un par de electrodos de vidrio/calomel (pHG200-

8/REF200, Radiometer, Dinamarca). Se agrega CCCP (3 μL , concentración final 20 μM) seguido por concentraciones variables de los compuestos de prueba (concentración de DMSO constante). Después de la estabilización del pH a ~ 7.2 , se agrega A23187 (3 μL , concentración final 0.33 μM) para iniciar el experimento. Después que se obtiene la hiperpolarización máxima, se encuentra el pH intracelular (pH_i, constante durante el experimento) hemolizando los eritrocitos mediante la adición de 100 μL de Triton-X100.

El potencial de membrana de eritrocito, V_m , se calcula de conformidad con:

$$V_m = -61.5 \text{ mV} \times (\text{pH}_o - \text{pH}_i)$$

y la conductancia de K^+ activada por Ca^{2+} fraccional remanente a la concentración C del bloqueador, $fG_K(C)$, se calcula a partir de

$$fG_K(C) = \frac{(V_m(0) - E_K) * (E_{Cl} - V_m(C))}{(E_{Cl} - V_m(0)) * (V_m(C) - E_K)}$$

en la cual el potencial de equilibrio de K^+ $E_K = -107 \text{ mV}$, el potencial de equilibrio de Cl^- $E_{Cl} = -12 \text{ mV}$ y $V_m(0)$ y $V_m(C)$ son las hiperpolarizaciones máximas en el control y en presencia de una concentración C del bloqueador, respectivamente.

Los valores Cl_{50} para los compuestos se calculan a partir de una gráfica de $fG_K(C)$ contra C mediante un ajuste a la ecuación de Hill, utilizando un programa personalizado escrito en el *software* IGOR-Pro (WaveMetrics, Lake Oswego, OR, E.U.A.). Todos los valores Cl_{50} se reportan en μM .

Resultados

Compuesto	RBC K (in vitro) Cl₅₀ en humano (μM)	Compuesto	RBC K (in vitro) Cl₅₀ en humano (μM)
[1]	0.33	[28]	0.087
[2]	0.086	[29]	0.33
[3]	0.16	[30]	0.17
[4]	0.071	[31]	0.081
[5]	0.31	[32]	0.27
[6]	0.19	[33]	0.12
[7]	0.48	[34]	0.052
[8]	0.014	[35]	0.11
[9]	0.35	[36]	0.32
[10]	0.024	[37]	0.14
[11]	0.3	[38]	0.12
[12]	0.4	[39]	0.42
[13]	0.44	[40]	0.27
[14]	0.25	[41]	0.38
[15]	0.14	[42]	0.34
[16]	0.4	[43]	0.29
[17]	0.4	[44]	0.2
[18]	0.018	[45]	0.18
[19]	0.047	[46]	0.1
[20]	0.092	[47]	0.22

Resultados (cont.)

Compuesto	RBC K (in vitro) CI ₅₀ en humano (μM)	Compuesto	RBC K (in vitro) CI ₅₀ en humano (μM)
[21]	0.075	[48]	0.23
[22]	0.21	[49]	0.39
[23]	0.12	[50]	0.15
[24]	0.31	[51]	0.41
[25]	0.18	[52]	0.093
[26]	0.21	[53]	0.36
[27]	0.3		

Conclusión

Se demuestra que todos los compuestos inhiben a K_{Ca}3.1.

Referencias

Macey *et al.*, Biochim. Biophys. Acta **1978**, 22, 512(2), 284-95

Strøbæk *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2013, 168(2), 432-444

WO 2014/001363 [Clevexel Pharma; Aniona ApS; Saniona ApS]

WO 2013/191984 [Boehringer Ingelheim]

WO 2014/067861 [Hoffmann La Roche]