



RECIBIDO
24-08-2010

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. **10-83721**

21. EXPEDIENTE No.

COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

54. TITULO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

UCB PHARMA S.A.

RECHERCHE, BRUSELAS, BELGICA

DOMICILIO

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

AS: 114.247

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083721- -00000-0000

ción

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAFecha: 2010-07-09 16:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTENombre: **UCB PHARMA, S.A.**Dirección: 60 Allée de la Recherche B-1070
Brussels, BE.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70A #4 – 41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** Frédéric DENONNE, Sylvain CELANIRE, Anne VALADE, Sabine DEFAYS, Véronique DURIEU.**Dirección:** 27c Rue des Sables B-1000 Bruxelles, BE; 116, Clos les Lauriers F-74930 Reignier, FR; 34 rue Alphonse Hottat B-1050 Brussels, BE; 33 Avenue des Alouettes B-1480 Tubize, BE; 18 rue des Bruyères B-5140 Sombreffe, BE (respectivamente).**Nacionalidad o Domicilio:** Bélgica y Francia (respectivamente).**5 PCT (86)**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2009/050719

Fecha

22.01.2009

Publicación Internacional No

WO 2009/092764 A1

Fecha

30.07.2009

6 Título (54): COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

(fol. 193)

7 Clasificación Internacional (51): _____**8 Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

EP

24.01.2008

08001308.9

US

24.01.2008

61/023,207

9 Comprobante de pago No. 10-45.648; 10-38.604; 10-38.600**Fecha** 02-07-2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PI02-F06 (2009-12-04)

114 247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083721- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,648
 FECHA : JUNIO 3 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	90662326	03/06/2010	39,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			534,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

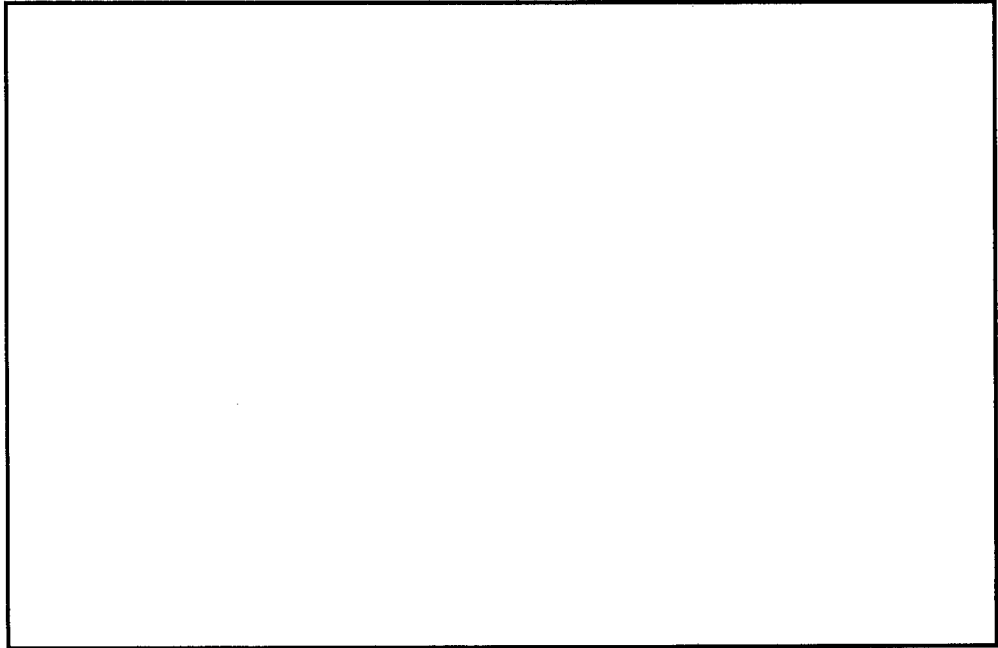
2

10

ANEXOS

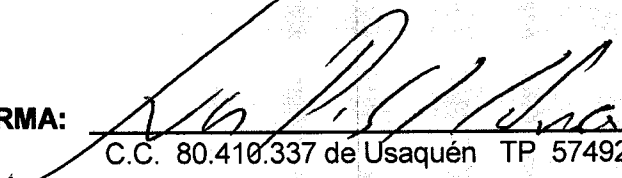
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración Regla 4.17.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales.
\$ 182.000 (7*\$26.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

114247 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 38,604
FECHA : MAYO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083721- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80845365	12/05/2010	56,110,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	130,000.00
		TOTAL :	\$ 130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

114247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 38,600

FECHA : MAYO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-083721- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80845365	12/05/2010	56,110,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 52,000.00

SON: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/050719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB Intellectual Property
c/o UCB PHARMA, S.A.
60 Allée de la Recherche
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 June 2010 (18.06.2010)	
Applicant's or agent's file reference B0051_WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/050719	International filing date (day/month/year) 22 January 2009 (22.01.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:				
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative	
Name and Address DENONNE, Frédéric 7 rue Philippe Le Bon B-1000 Brussels Belgium		State of Nationality BE	State of Residence BE	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality	☐ the residence
Name and Address DENONNE, Frédéric 27c Rue des Sables B-1000 Bruxelles Belgium		State of Nationality BE	State of Residence BE	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority			
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned			
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned			
	☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cabot Daniele e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/050719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB Intellectual Property
c/o UCB PHARMA, S.A.
60 Allée de la Recherche
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year)

18 June 2010 (18.06.2010)

Applicant's or agent's file reference

B0051_WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2009/050719

International filing date (day/month/year)

22 January 2009 (22.01.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

DURIEUX, Véronique
18 rue des Bruyères
B-5140 Sombreffe
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

DURIEU, Véronique
18 rue des Bruyères
B-5140 Sombreffe
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cabot Daniele

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

16 NOV. 2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/050719

114.247

Amexos

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB Intellectual Property
c/o UCB PHARMA, S.A.
60 Allée de la Recherche
B-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 November 2009 (09.11.2009)	
Applicant's or agent's file reference B0051_WO	
International application No. PCT/EP2009/050719	
International filing date (day/month/year) 22 January 2009 (22.01.2009)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative	
Name and Address CELANIRE, Sylvain 320 Chemin de l'Ecole F-74160 Feigères France	
State of Nationality FR	
State of Residence FR	
Telephone No.	
Facsimile No.	
E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address CELANIRE, Sylvain 16, Clos les Lauriers F-74930 Reignier France	
State of Nationality FR	
State of Residence FR	
Telephone No.	
Facsimile No.	
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	
Authorized officer Gaspais Stephane	
e-mail pt05.pct@wipo.int	
Telephone No. +41 22 338 74 05	
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 July 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/092764 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)

(74) Agent: UCB Intellectual Property; c/o UCB PHARMA,
S.A., 60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/050719

(22) International Filing Date: 22 January 2009 (22.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

08001308.9 24 January 2008 (24.01.2008) EP
61/023,207 24 January 2008 (24.01.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): UCB
PHARMA, S.A. [BE/BE]; 60 Allée de la Recherche,
B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DENONNE,
Frédéric [BE/BE]; 7 rue Philippe Le Bon, B-1000 Brus-
sels (BE). CELANIRE, Sylvain [FR/FR]; 320 Chemin
de l'Ecole, F-74160 Feigères (FR). VALADE, Anne
[FR/BE]; 34 rue Alphonse Hottat, B-1050 Brussels (BE).
DEFAYS, Sabine [BE/BE]; 33 Avenue des Alouettes,
B-1480 Tubize (BE). DURIEUX, Véronique [BE/BE];
18 rue des Bruyères, B-5140 Sombreffe (BE).

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

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

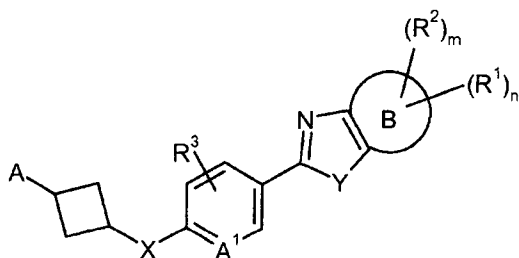
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: COMPOUNDS COMPRISING A CYCLOBUTOXY GROUP



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to
compounds of formula (I) comprising a cyclobutoxy
group, processes for preparing them, pharmaceutical
compositions comprising said compounds and their use
as pharmaceuticals.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad

Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

30 de Julio de 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2009/092764 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07K 16/18 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2009/050719

(22) Fecha de Presentación Internacional:
22 de enero de 2009 (22.01.2009)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
08001308.9 24 de enero de 2008 (24.01.2008) EP
61/023,207 24 de enero de 2008 (24.01.2008) EU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): UCB PHARMA, S.A. [BE/BE]; 60 Allée de la Recherche B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): DENONNE, Frédéric; 7 Rue Philippe LeBon, B-1000 Bruxelles (BE). CELANIRE, Sylvain; 320 Chemin de L'Ecole, F-74160 Feigères (FR). VALADE, Anne; 34 rue Alphonse Hottat B-1050 Brussels (BE). DEFAYS, Sabine; 33 Avenue des Alouettes B-1480 Tubize (BE). DURIEU, Véronique; 18 rue des Bruyères B-5140 Sombreffe (BE).

(74) Agente: UCB Intellectual Property; c/o UCB PHARMA, S.A. 60 Allée de la Recherche B-1070 Brussels (BE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

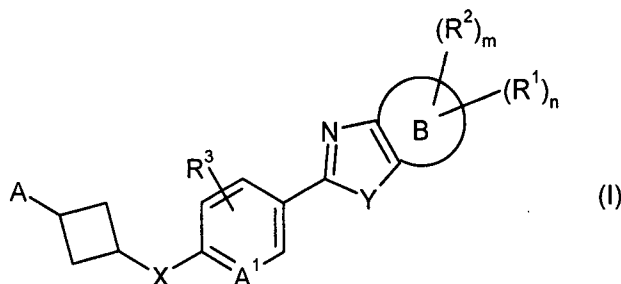
- relativa al derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17 (ii))
- de la invención (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda

(54) Título: COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo ciclobutoxi, los procesos para preparar los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso como productos farmacéuticos.



B0051_WO

COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

La presente invención se relaciona con compuestos que comprenden un grupo ciclobutoxi, los procesos para preparar los mismos, composiciones
5 farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso como productos farmacéuticos.

El receptor H_3 de la histamina ha sido conocido por muchos años e identificado farmacológicamente en 1983 por Arrang, J.M. y otros (Nature 1983, 302, 832–837). Desde la clonación del receptor H_3 de la histamina humana en
10 1999, los receptores H_3 de la histamina han sido sucesivamente clonados por homología de secuencia a partir de una variedad de especies, que incluyen la rata, el conejillo de Indias, el ratón y el mono.

Agonistas, antagonistas y agonistas inversos del receptor H_3 de la histamina han mostrado aplicaciones terapéuticas potenciales como se describió en la
15 literatura, por ejemplo por Stark, H. en Exp. Opin. Ther. Patents 2003, 13, 851–865, y por Leurs R. y otros en Nature Review Drug Discovery 2005, 4, 107–120.

El receptor H_3 de la histamina es predominantemente expresado en el sistema nervioso central de los mamíferos pero también pueden encontrarse en el sistema nervioso autonómico. La evidencia ha mostrado que el receptor H_3 de la
20 histamina exhibe una alta actividad constitutiva, dicha actividad ocurre en ausencia de histamina endógena o de un agonista del receptor H_3 . De esta forma, un antagonista y/o agonista inverso del receptor H_3 de la histamina pudiera inhibir esta actividad.

La farmacología general del receptor H_3 de la histamina, incluyendo los
25 subtipos del receptor H_3 , ha sido revisada por Hancock, A.A en Life Sci. 2003, 73, 3043–3072. El receptor H_3 de la histamina no es solamente considerado como un autoreceptor presináptico en las neuronas histaminérgicas, sino también como un heteroreceptor en las neuronas no histaminérgicas (Barnes, W. y otros, Eur. J. Pharmacol. 2001, 431, 215–221). De hecho, el receptor H_3 de la histamina se ha
30 mostrado que regula la liberación de la histamina pero también otros importantes

neurotransmisores, que incluyen acetilcolina, dopamina, serotonina, norepinefrina y ácido γ -aminobutírico (GABA).

De esta forma, el receptor H_3 de la histamina es de actual interés para el desarrollo de nuevas terapéuticas y la literatura sugiere que los nuevos antagonistas o agonistas inversos del receptor H_3 de la histamina pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones patológicas del sistema nervioso central que incluyen el Deterioro Cognitivo Leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastornos cognitivos, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques o convulsiones, trastornos del sueño/vigilia, narcolepsia, dolor y/u obesidad.

Los ligandos del receptor H_3 solos o en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa pueden también ser útiles en el tratamiento de los trastornos por déficit de colinérgicos, Deterioro Cognitivo Leve y enfermedad de Alzheimer como es reportado por Morisset, S. y otros en Eur. J. Pharmacol. 1996, 315, R^1 - R^2 .

Los ligandos del receptor H_3 , solos o en combinación con un antagonista del receptor H_1 de la histamina pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores, como es reportado por McLeod, R. y otros en J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305, 1037-1044.

Los ligandos del receptor H_3 , solos o en combinación con un inhibidor de la reabsorción de la serotonina pueden ser útiles para el tratamiento de la depresión, como es reportado por Keith, J.M. y otros en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 702-706.

Como se describió en la solicitud internacional de patente WO 02/072093, los ligandos del receptor H_3 solos o en combinación con un ligando del receptor muscarínico y particularmente con un antagonista del receptor M_2 muscarínico, pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Los ligandos del receptor H_3 también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de reacción de alerta/vigilancia y de sueño/vigilia tal como hipersomnia, y

narcolepsia de acuerdo a Passani, M.B. y otros en Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25(12), 618–625.

En general, los ligandos del receptor H_3 , y particularmente los antagonistas o agonistas inversos del receptor H_3 pueden ser útiles en el tratamiento de todos los tipos de trastornos relacionados con el conocimiento como es revisado por Hancock, A.A y Fox, G.B. en Expert Opin. Invest. Drugs 2004, 13, 1237–1248.

En particular, los antagonistas o agonistas inversos del receptor H_3 de la histamina pueden ser útiles en el tratamiento de disfunciones cognitivas en enfermedades tales como Deterioro Cognitivo Leve, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down así como en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) como agentes no psicoestimulantes (ver por ejemplo Witkin, J.M. y otros, Pharmacol. Ther. 2004, 103(1), 1–20).

Los antagonistas o agonistas inversos del receptor H_3 también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos sicóticos tales como la esquizofrenia, migraña, trastornos de la alimentación tales como obesidad, inflamación, dolor, ansiedad, estrés, depresión y trastornos cardiovasculares, en particular infarto agudo del miocardio.

Existe por lo tanto una necesidad de fabricar nuevos compuestos que puedan potencialmente actuar como ligandos del receptor H_3 .

Reportes anteriores de la literatura (por ejemplo Ali, S.M. y otros, J. Med. Chem. 1999, 42, 903–909 y Stark, H. y otros, Drugs Fut. 1996, 21, 507–520) describen que una función imidazol es esencial para los ligandos del receptor H_3 de la histamina de alta afinidad; esto es confirmado, por ejemplo, por las patentes de los Estados Unidos US 6,506,756B2, US 6,518,287B2, US 6,528,522B2 y US 6,762,186B2 las cuales se refieren a compuestos de imidazol substituidos que tienen actividad antagonista del receptor H_3 o actividad dual del receptor H_3 y el receptor H_1 de la histamina.

La solicitud internacional de patente WO 02/12214 se relaciona con ariloxialquilaminas no imidazólicas para el tratamiento de trastornos y afecciones mediadas por el receptor de la histamina.

La solicitud internacional de patente WO 02/074758 se relaciona con derivados heterocíclicos bicíclicos que comprenden una mitad amina y reportados como ligandos del receptor H_3 .

La solicitud internacional de patente WO 01/748810 se relaciona con los antagonistas del receptor H_3 que comprenden una mitad benzoxazol o benzotiazol.

La solicitud internacional de patente WO 2006/103045 describe compuestos que comprenden una mitad oxazol o una tiazol como ligandos del receptor H_3 .

La solicitud internacional de patente WO 2006/136924 describe una clase de derivados de fenoxiciclobutil como antagonistas del receptor H_3 .

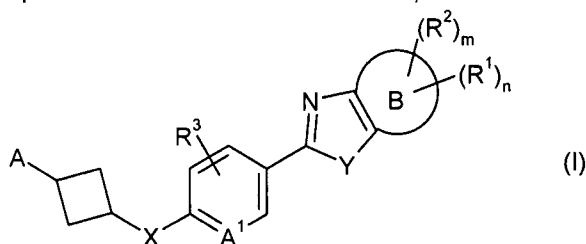
La solicitud de patente US 2005/171181 divulga ciclobutil-arilaminas como moduladores del receptor H_3 .

La solicitud internacional de patente WO2006/097691 describe derivados de tiazol fusionados los cuales exhiben actividad antagonista del receptor H_3 de la histamina.

Las solicitudes internacionales de patentes WO 2006/132914 y WO 2007/038074 describen derivados de ciclobutil amina como moduladores del receptor H_3 .

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) pueden actuar como ligandos del receptor H_3 y por lo tanto pueden demostrar propiedades terapéuticas para una o más patologías mencionadas a continuación.

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

15

A¹ es CH, C-halógeno o N;

B es seleccionado del grupo que consiste en heteroaril, heterocicloalquil de 5-8 miembros y cicloalquil de 5-8 miembros;

X es O, S, NH o N(C₁₋₄ alquil);

5 Y es O, S o NH;

R¹ es seleccionado del grupo que comprende o consiste en sulfonil, amino, C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquenil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquinil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8
10 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil aril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquinil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquinil heteroaril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o
15 no sustituido, C₂₋₆-alquenil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquinil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquinil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no
20 sustituido, C₃₋₈ -(hetero)cicloalquil acil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aciloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acil amino sustituido o no sustituido, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil
25 carbamato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfoniloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfinil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfanil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonilamino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil sustituido o no sustituido, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido
30 o no sustituido, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, carboxi, oxo, tioxi;

R² es seleccionado del grupo que comprende o consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquenil sustituido o no
sustituido.

- 5 C₂₋₆-alquilil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈-cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil aril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquilil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquilil heteroaril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquilil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquilil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no sustituido, C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aciloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil carbamato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfoniloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfinil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfanil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonilamino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil sustituido o no sustituido, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, carboxil, oxo, tioxo;
- 30 m es igual a 0 ó 1; y
- R³ es hidrógeno o C₁₋₆-alquil o halógeno o C₁₋₆-alcoxil.

El término "alquil", como es usado aquí, es un grupo que representa radicales hidrocarburos monovalentes saturados, que tienen mitades lineales (no ramificadas) o ramificadas, o combinaciones de los mismos, y conteniendo 1-8 átomos de carbono, preferiblemente 1-6 átomos de carbono; más preferiblemente grupos alquil que tienen 1-4 átomos de carbono.

Los grupos "alquil" de acuerdo con la presente invención pueden ser sustituidos o no sustituidos. Grupos alquil no sustituidos preferidos de acuerdo con la presente invención son metil, etil, n-propil, isopropil y tert-butil. Los grupos "alquil" pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes que incluyen halógeno.

El término "halógeno", como es usado aquí, representa un átomo de fluoro, cloro, bromo, o yodo. El halógeno preferido de acuerdo con la presente invención es fluoro.

El término "hidroxi", como es usado aquí, representa un grupo de fórmula -OH.

El término "C₁₋₆-alquil hidroxi", como es usado aquí, se refiere a un alquil como el definido anteriormente sustituido por uno o más "hidroxi". Los grupos "C₁₋₆-alquil hidroxi" preferidos de acuerdo con la presente invención son 2,3-dihidroxi-propil, (2S)-2,3-dihidroxi-propil, (2R)-2,3-dihidroxi-propil y 2-hidroxietil.

El término "C₃₋₈ cicloalquil", como es usado aquí, representa un grupo monovalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente no saturado. Los grupos C₃₋₈ ciclo alquil preferidos de acuerdo con la presente invención son ciclobutil, ciclobutenil y ciclopentenil.

El C₃₋₈ cicloalquil de acuerdo con la invención puede ser sustituido por un "hidroxi", un "amino", un "aminocarbonil" u "oxo". Ejemplos de tales C₃₋₈ cicloalquil sustituidos de acuerdo con la presente invención son 3-hidroxiciclobutil, 1(aminocarbonil)ciclopropil, 1-hidroxiciclopropil, 2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il, 3,4-dioxo-2-(propan-2-iloxi)ciclobut-1-en-1-il y 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il.

El término "C₁₋₆ alquil cicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un C₁₋₆ alquil que tiene un sustituyente cicloalquil como el definido aquí anteriormente.

El término "alquileo", como es usado aquí, representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_x$ - en el cual x está comprendido entre 2 y 6, preferiblemente comprendido entre 3 y 6.

5 El término "metileno" como es usado aquí representa un grupo de fórmula $-CH_2-$.

El término " C_{2-6} alquenoil" se refiere a grupos alquenoil preferiblemente que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquenoil. El término " C_{2-6} alquinoil" se refiere a grupos alquinoil preferiblemente que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos de 1
10 a 2 sitios de insaturación alquinoil.

El término "aril" como es usado aquí, se refiere a un grupo carbocíclico aromático no saturado de desde 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo único (por ejemplo fenil) o anillos múltiples condensados (por ejemplo naftil). Los grupos "aril" pueden ser sustituidos o no sustituidos por 1 a 4 sustituyentes
15 independientemente seleccionados de halógeno, C_{1-4} alquil o C_{1-4} alcoxi como los aquí definidos.

El término " C_{1-6} alquil aril", como es usado aquí, se refiere a un C_{1-6} alquil que tiene un sustituyente aril como el definido aquí anteriormente.

El término "heteroaril" como es usado aquí representa un grupo aril como el
20 definido aquí anteriormente donde uno o más átomos de carbono han sido remplazados por uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o N. El heteroaril preferido de acuerdo con la presente invención es piridil y triazolil.

El término " C_{1-6} -alquil heteroaril" se refiere a un C_{1-6} alquil que tiene un sustituyente heteroaril como el definido aquí anteriormente.

25 El término " C_{2-6} -alquenoil aril", como es usado aquí, se refiere a un C_{2-6} alquenoil sustituido por un aril como el definido aquí anteriormente.

El término " C_{2-6} -alquenoil heteroaril", como es usado aquí, se refiere a un C_{2-6} alquenoil sustituido por un heteroaril como el definido aquí anteriormente.

El término " C_{2-6} -alquinoil aril", como es usado aquí, se refiere a un C_{2-6} alquinoil sustituido por un aril como el definido aquí anteriormente.
30

El término "C₂₋₆-alquinil heteroaril", como es usado aquí, se refiere a un C₂₋₆ alquinil sustituido por un heteroaril como el definido aquí anteriormente.

El término "alcoxi", como es usado aquí, representa un grupo de fórmula -OR^a donde R^a es un alquil, un carboxialquil o un grupo aril, como los aquí
5 definidos.

El término "C₁₋₆-alquil alcoxi", como es usado aquí, se refiere a un grupo C₁₋₆ alquil que tiene un sustituyente alcoxi como el definido aquí anteriormente.

El término "carbonil", como es usado aquí representa un grupo de fórmula -C(=O)-.

10 El término "acil", como es usado aquí, representa un grupo de fórmula -C(=O)R^b donde R^b es C₁₋₆ alquil, un C₁₋₆-alquil alcoxi, un C₃₋₈ cicloalquil opcionalmente sustituido por un hidroxil, un aminocarbonil u oxo, un heterocicloalquil de 3-8 miembros, un C₁₋₆-alquil heterocicloalquil, C₁₋₆-alquil hidroxil, C₁₋₆-alquil amino, C₁₋₆-alquil acilamino, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil,
15 alcoxycarbonil, un C₁₋₆-alquil ureido o un heteroaril como los aquí definidos. Grupos acil preferidos de acuerdo con la invención son acetil, metoxiacetil, aminoacetil, hidroxiacetil, 3-amino-3-oxopropanoil, 3,3,3-trifluoropropanoil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil, 3-(acetilamino)propanoil, (carboximetoxi)acetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoil, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil,
20 ilcarbonil, (1-hidroxiciclopropil)carbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, etoxi(oxo)acetil, [(aminocarbonil)amino]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxipropanoil, (2S)-2,3-dihidroxipropanoil y trifluoroacetil.

El término "C₁₋₆-alquil acil" como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquil que tiene un sustituyente acil como el definido aquí anteriormente.

25 El término "heterocicloalquil de 3-8 miembros" como es usado aquí representa un C₃₋₈ cicloalquil como el definido aquí anteriormente donde uno, dos o tres átomos de carbono son reemplazados por uno, dos o tres átomos seleccionados de O, S o N. El heterocicloalquil puede ser sustituido o no sustituido por cualquier grupo adecuado que incluye, pero no limitado a, una o más,
30 típicamente una, dos o tres, mitades seleccionadas de aminocarbonil, C₁₋₆-alquil

aminocarbonil, C₃₋₈ cicloalquil, C₁₋₆-alquil hidroxi, alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil, halógeno, amino, oxo y C₁₋₆-alquil como los aquí definidos.

Ejemplos de heterocicloalquil de 3-8 miembros de acuerdo con la presente invención son piperidinil, 4,4-difluoropiperidinil, morfolin-4-il, pirrolidinil, 4-
5 isopropil-piperazina, 3-(dimetilamino)pirrolidinil, azepanil, (2S)-2-metilpirrolidinil, (2R)-2-metilpirrolidinil, 2-metilpirrolidinil, tiomorfolin-4-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridil, 1,2,3,6-tetrahidropiridil, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinil, 1-oxidotiomorfolin-4-il o tetrahidro-2H-piran-4-il.

El término "C₁₋₆-alquil heterocicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un
10 C₁₋₆ alquil sustituido por un heterocicloalquil como el definido aquí anteriormente.

El término "C₂₋₆-alquenil cicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un C₂₋₆ alquenil sustituido por un cicloalquil como el definido aquí anteriormente.

El término "C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un C₂₋₆-alquenil sustituido por un heterocicloalquil como el definido aquí
15 anteriormente.

El término "C₂₋₆-alquinil cicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un C₂₋₆ alquinil sustituido por un cicloalquil como el definido aquí anteriormente.

El término "C₂₋₆-alquinil heterocicloalquil", como es usado aquí, se refiere a un C₂₋₆-alquinil sustituido por un heterocicloalquil como el definido aquí
20 anteriormente.

El término "aril acil" como es usado aquí se refiere a un grupo aril que tiene un sustituyente acil como el definido aquí anteriormente.

El término "heteroaril acil" como es usado aquí se refiere a un grupo heteroaril que tiene un sustituyente acil como el definido aquí anteriormente.

El término "C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil" como es usado aquí se refiere a un
25 grupo heterocicloalquil de 3-8 miembros que tiene un sustituyente acil como el definido aquí anteriormente.

El término "amino", como es usado aquí, representa un grupo alifático de fórmula -NR^cR^d donde R^c y R^d son independientemente grupos hidrógeno, "C₁₋₆
30 alquil", "C₂₋₆ alquenil", "C₂₋₆ alquinil", "C₃₋₈ cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁₋₆-alquil aril", "C₁₋₆-alquil heteroaril", "C₁₋₆-alquil cicloalquil" o "C₁₋

₆-alquil heterocicloalquil"; o un grupo cíclico de fórmula $-NR^cR^d$ donde R^c y R^d son unidos con N para formar un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros, preferiblemente 5 a 7 miembros, como los aquí definidos.

Ejemplos de grupos "amino" de acuerdo con la presente invención son
 5 amino, dimetilamino, piperidin-1-il, 4,4-difluoropiperidin-1-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, pirrolidin-1-il, azepan-1-il, 4-(isopropil)piperazin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il, (2R)-2-metilpirrolidin-1-il, (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il y 4-ciclopentilpiperazin-1-il.

10 El término " C_{1-6} -alquil amino", como es usado aquí, representa un grupo C_{1-6} alquil sustituido por un grupo amino como el definido anteriormente.

El término "aminocarbonil" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NR^cR^d$ donde R^c y R^d son como los definidos aquí anteriormente para el grupo amino. Ejemplos de "aminocarbonil" de acuerdo con la presente invención
 15 incluyen aminocarbonil, morfolin-4-ilcarbonil y (etilamino)carbonil.

El término " C_{1-6} -alquil aminocarbonil" como es usado aquí, se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un aminocarbonil como el definido aquí anteriormente. Un ejemplo de un C_{1-6} -alquil aminocarbonil de acuerdo con la presente invención es 2-amino-2-oxoetil.

20 El término " C_{3-8} -cicloalquil amino", como es usado aquí, representa un grupo C_{3-8} cicloalquil sustituido por un grupo amino como el definido anteriormente.

El término "acilamino", como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-NR^cC(O)R^d$ donde R^c y R^d son como los definidos aquí anteriormente para el grupo amino.

25 El término " C_{1-6} -alquil acilamino", como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un acilamino como el definido aquí anteriormente.

El término "carboxi", como es usado aquí representa un grupo de fórmula $-COOH$.

30 El término " C_{1-6} -alquil carboxi", como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un grupo carboxi.

El término "ciano", como es usado aquí representa un grupo de fórmula $-CN$.

El término "alcoxicarbonil" se refiere al grupo $-C(O)OR^a$ donde R^a incluye "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alquenil", "C₂₋₆ alquinil", "C₃₋₈ cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁₋₆-alquil aril" o "C₁₋₆-alquil heteroaril", "C₂₋₆-alquil cicloalquil", "C₁₋₆-alquil heterocicloalquil". Ejemplos de alcoxicarbonil de acuerdo con la presente invención son tert-butoxicarbonil, metoxycarbonil y etoxycarbonil.

El término "C₁₋₆-alquil alcoxicarbonil" se refiere a un C₁₋₆ alquil que tiene un alcoxicarbonil como el definido aquí anteriormente como sustituyente. Ejemplo de C₁₋₆-alquil alcoxicarbonil de acuerdo con la presente invención es 2-metoxi-2-oxoetil.

El término "aciloxi" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-OC(=O)R^b$ donde R^b es como el definido aquí anteriormente para el grupo acil.

El término "C₁₋₆-alquil aciloxi" como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquil sustituido por un aciloxi como el definido aquí anteriormente.

El término "acilaminocarbonil" se refiere al grupo $-C(O)NR^hC(O)R^i$ donde R^h y R^i representan independientemente hidrógeno, "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alquenil", "C₂₋₆ alquinil", "C₃₋₈ cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁₋₆-alquil aril" o "C₁₋₆-alquil heteroaril", "C₂₋₆-alquil cicloalquil", "C₁₋₆-alquil heterocicloalquil".

El término "ureido" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-NR^iC(O)NR^cR^d$ donde R^i es como el definido aquí anteriormente para R^c o R^d , y R^c y R^d son como los definidos aquí anteriormente para el grupo amino. R^i es típicamente hidrógeno o C₁₋₄ alquil.

El término "C₁₋₆-alquil ureido" como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquil sustituido por un ureido como el definido aquí anteriormente. Ejemplo de C₁₋₆-alquil ureido es [(aminocarbonil)amino]metil.

El término "carbamato", como es usado aquí, se refiere a un grupo de fórmula $-NR^cC(O)OR^d$ donde R^c y R^d son como los definidos aquí anteriormente para el grupo amino.

El término "C₁₋₆-alquil carbamato" como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquil sustituido por un carbamato como el definido aquí anteriormente.

El término "oxo" como es usado aquí se refiere a =O.

El término "tioxo" como es usado aquí se refiere a =S.

El término "sulfonil" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula " $-\text{SO}_2-\text{R}^k$ " donde R^k es seleccionado de H, "aril", "heteroaril", " C_{1-6} alquil", " C_{1-6} alquil" sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, " C_{2-6} alquenil", " C_{2-6} alquinil", " C_{3-8} cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " C_{1-6} -alquil aril",
 5 o " C_{1-6} -alquil heteroaril", " C_{2-6} -alquenil aril", " C_{2-6} -alquenil heteroaril", " C_{2-6} -alquinil aril", " C_{2-6} -alquinil heteroaril", " C_{1-6} -alquil cicloalquil" o " C_{1-6} -alquil heterocicloalquil".

El término " C_{1-6} -alquil sulfonil" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un sulfonil como el definido aquí anteriormente.

10 El término "sulfoniloxi" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula " $-\text{OSO}_2-\text{R}^k$ " donde R^k es definido como aquí anteriormente para el grupo sulfonil.

El término " C_{1-6} -alquil sulfoniloxi" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un sulfoniloxi como el definido aquí anteriormente.

El término "aminosulfonil" como es usado aquí se refiere a un grupo de
 15 fórmula $-\text{SO}_2-\text{NR}^c\text{R}^d$ donde R^c y R^d son como los definidos aquí anteriormente para el grupo amino. Ejemplo de un grupo aminosulfonil de acuerdo con la invención es morfolin-4-ilsulfonil.

El término " C_{1-6} -alquil aminosulfonil" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un aminosulfonil como el definido aquí anteriormente.

20 El término "sulfinil" como es usado aquí se refiere a un grupo " $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^k$ " donde R^k es como el definido aquí anteriormente para el grupo sulfonil.

El término " C_{1-6} -alquil sulfinil" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un sulfinil como el definido aquí anteriormente.

El término "sulfanil" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-\text{S}-\text{R}^k$ donde R^k es como el definido aquí anteriormente para el grupo sulfonil.
 25

El término " C_{1-6} -alquil sulfanil" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquil sustituido por un sulfanil como el definido aquí anteriormente.

El término "sulfonilamino" como es usado aquí se refiere a un grupo
 30 $-\text{NR}^c\text{SO}_2-\text{R}^k$ donde R^k es definido como aquí anteriormente para el grupo sulfonil y R^c es definido como aquí anteriormente para el grupo amino.

El término "C₁₋₆-alquil sulfonilamino" como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquil sustituido por un sulfonilamino como el definido aquí anteriormente.

El término "fosfonato" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula -P(O)-(OR^m)₂ donde R^m es un grupo alquil como los aquí definidos. El término "C₁₋₆-alquil fosfonato" se refiere a un grupo C₁₋₆ alquil sustituido por un "fosfonato" como el descrito aquí anteriormente. Un ejemplo de un "C₁₋₆-alquil fosfonato" de acuerdo con la presente invención es [bis(etiloxi)fosforil]metil.

El término "fosfono" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula -P(O)-(OH)₂.

El término "C₁₋₆-alquil fosfono" se refiere a un grupo C₁₋₆ alquil sustituido por un "fosfono" como el descrito aquí. Un ejemplo de "C₁₋₆ -alquil fosfono" de acuerdo con la presente invención es fosfonometil.

A menos que se indique lo contrario por la definición de los sustituyentes individuales, todos los grupos enunciados anteriormente pueden ser "sustituidos" o "no sustituidos".

"Sustituidos o no sustituidos" como es usado aquí, a menos que se indique lo contrario por la definición de los sustituyentes individuales, significará que los grupos enunciados anteriormente, como "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alquenil", "C₂₋₆ alquinil", "aril" y "heteroaril" etc... pueden ser opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alquenil", "C₂₋₆ alquinil", "cicloalquil", "heterocicloalquil", "C₁₋₆-alquil aril", "C₁₋₆-alquil heteroaril", "C₁₋₆-alquil cicloalquil", "C₁₋₆-alquil heterocicloalquil", "C₁₋₆-alquil hidroxil", "amino", "amonio", "acil", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonil", "alcoxycarbonil", "ureido", "carbamato", "aril", "heteroaril", "sulfinil", "sulfonil", "aminosulfonil", "alcoxi", "sulfanil", "halógeno", "carboxi", trihalometil, ciano, hidroxil, nitro, fosfonato y similares.

En una realización de acuerdo con la presente invención, A representa un grupo de fórmula -NR⁴R⁵ donde R⁴ y R⁵ son independientemente grupos C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquenil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquinil sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil

heteroaril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido o C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido; o A es heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

5 En otra realización de acuerdo con la presente invención, A es un grupo -NR⁴R⁵ donde R⁴ y R⁵ son independientemente C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido; o A es heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

10 En una realización particular de acuerdo con la presente invención, A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

15 En otra realización particular de acuerdo con la presente invención, A representa un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno seleccionado de los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-il sustituido o no sustituido, morfolin-4-il sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-il sustituido o no sustituido, piperazin-1-il sustituido o no sustituido, azepan-1-il sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-il sustituido o no sustituido.

20 Ejemplos típicos de A de acuerdo con la invención incluyen pirrolidin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il, (2R)-2-metilpirrolidin-1-il, piperidin-1-il, 4,4-difluoropiperidin-1-il, morfolin-4-il, (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il, azepan-1-il, tiomorfolin-4-il, 4-isopropilpiperazin-1-il y 4-ciclopentilpiperazin-1-il.

25 En una realización particular de acuerdo con la presente invención, A es seleccionado de piperidin-1-il sustituido o no sustituido, y pirrolidin-1-il sustituido o no sustituido. Ejemplos de A de acuerdo con esta realización particular son piperidin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il o (2R)-2-metilpirrolidin-1-il.

30 En otra realización particular, A es piperidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il o (2R)-2-metilpirrolidin-1-il.

En una realización particular adicional, A es piperidin-1-il.

En otra realización particular, A es (2S)-2-metilpirrolidin-1-il.

En aún otra realización particular, A es (2R)-2-metilpirrolidin-1-il.

A¹ puede ser CH, C-F o N.

En una realización A¹ es CH o C-F.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, A¹ es

5 CH.

En una realización de acuerdo con la presente invención, B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido
10 seleccionado del grupo que comprende o consiste en un tetrahidropiridil, un tetrahidro-1H-azepinil, un ciclopentenil o un piridil.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, B es un
15 cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido el cual forma junto con el oxazol, el tiazol o el anillo imidazol heterociclos fusionados que incluyen 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolopiridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolopiridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazopiridina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazoloazepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazoloazepina, 1H-imidazopiridina y [1,3]tiazolopiridina.
20

Ejemplos de tales heterociclos son 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol, 3H-imidazo[4,5-c]piridina y [1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.
25

En una realización particular adicional B forma junto con el anillo tiazol un heterociclo fusionado que incluye 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina.
30

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, X es O.

En otra realización particular, X es S.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, Y es S.

En otra realización particular, Y es O.

En una realización adicional, Y es NH.

- 5 En una realización de acuerdo con la presente invención, R¹ es seleccionado del grupo que comprende o consiste en C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, hidroxil, halógeno, ciano, carboxil, oxo, tioxi; y n es 0 ó 1.

- 10 En otra realización de acuerdo con la presente invención, R¹ es seleccionado del grupo que comprende o consiste en C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, hidroxil, oxo; y n es 0 ó 1.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, n es 0.

- 15 En una realización de acuerdo con la presente invención, R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxil, sulfonil, amino, C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquenil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquínil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil aril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heteroaril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquínil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquínil heteroaril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquínil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquínil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxil

sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no sustituido, C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aciloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil carbamato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil sustituido o no sustituido, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido, oxo y tiooxo.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxil, sulfonil, C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquénil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquínil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, acilamino, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil carbamato sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido y oxo.

En una realización adicional, la presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) donde R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxil, acil, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido.

Ejemplos de R^2 de acuerdo con esta realización adicional son hidrógeno, carboxi, metoxiacetil, tert-butoxicarbonil, acetil, morfolin-4-ilcarbonil, morfolin-4-ilsulfonil, aminoacetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2,3-dihidroxiopropil, (2S)-2,3-dihidroxiopropil, (2R)-2,3-dihidroxiopropil, 2-amino-2-oxoetil, (etilamino)carbonil, 3-hidroxiciclobutil, 3-amino-3-oxopropanoil, 2-metoxi-2-oxoetil, [bis(etiloxi)fosforil]metil, 3,3,3-trifluoropropanoil, fosfonometil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 2-hidroxietil, 4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil, 3-(acetilamino)propanoil, (carboximetoxi)acetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoil, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil, (1-hidroxiciclopropil)carbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, etoxi(oxo)acetil, [(aminocarbonil)amino]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxiopropanoil, 2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il, 3,4-dioxo-2-(propan-2-iloxi)ciclobut-1-en-1-il, 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il, (2S)-2,3-dihidroxiopropanoil y trifluoroacetil.

En una realización particular, R^2 es seleccionado del grupo que comprende o consiste en acetil, aminoacetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2,3-dihidroxiopropil, (2S)-2,3-dihidroxiopropil, (2R)-2,3-dihidroxiopropil, 2-amino-2-oxoetil, 3-hidroxiciclobutil, 3-amino-3-oxopropanoil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 2-hidroxietil, (carboximetoxi)acetil, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxiopropanoil y 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il.

En otra realización particular, R^2 es seleccionado del grupo que comprende o consiste en acetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2-amino-2-oxoetil y amino(oxo)acetil.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, m es 1.

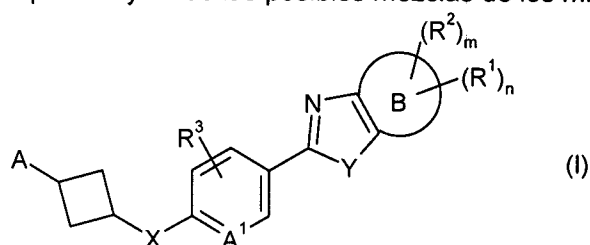
En una realización de acuerdo con la presente invención, R^3 es hidrógeno o halógeno.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, R^3 es hidrógeno o fluoro.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, R^3 es hidrógeno.

30

En una realización la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



5 donde

A es un grupo de fórmula $-NR^4R^5$ donde R^4 y R^5 son independientemente grupos C_{1-6} alquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquenil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquinil sustituido o no sustituido, C_{3-8} cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil aril sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil cicloalquil sustituido o no sustituido o C_{1-6} -alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido; o A es heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

A^1 es CH, C-halógeno o N;

15 B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido;

X es O o S;

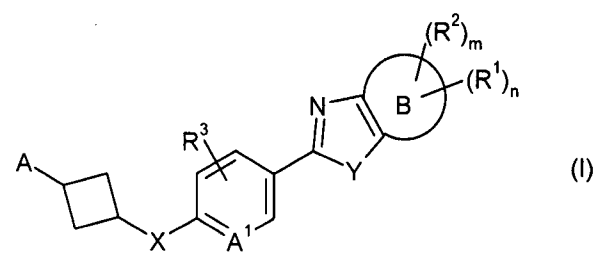
Y es O, S o NH;

20 n es igual a 0;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, sulfonyl, amino, C_{1-6} alquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquenil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquinil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C_{3-8} cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C_{1-6} -alquil aril sustituido o no sustituido, C_{1-6} alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil aril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -

alquil aril sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no sustituido, C₃₋₆-(hetero)cicloalquil acil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aciloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil carbamato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil sustituido o no sustituido, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido, oxo y tioxi; m es igual a 0 ó 1; y R³ es hidrógeno o halógeno.

En otra realización, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde
 25 A es un grupo de fórmula -NR⁴R⁵ donde R⁴ y R⁵ son independientemente C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido; o A es heterocicloalquil sustituido o no

sustituido de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

A¹ es CH o C-F;

5 B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido;

X es O o S;

Y es O, S o NH;

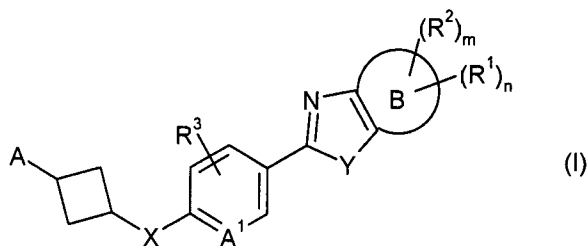
n es igual a 0;

10 R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, sulfonil, C₁₋₆ alquil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquenil sustituido o no sustituido, C₂₋₆ alquinil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acil, C₁₋₆-alquil cicloalquil sustituido o no
15 sustituido, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxicarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxicarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, acilamino, ureido, C₁₋₆-alquil ureido sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil carbamato sustituido o no sustituido, amino, C₁₋₆-alquil amino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil
20 sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido y oxo;

m es igual a 0 ó 1; y

R³ es hidrógeno o fluoro.

25 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

A es un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

5 A¹ es CH;

B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que comprende o consiste en tetrahidropiridil, tetrahydro-1H-azepinil, ciclopentenil y piridil;

10 X es O o S;

Y es O, S o NH;

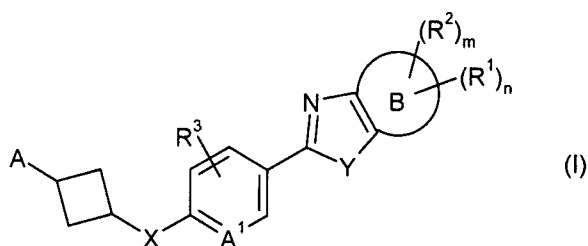
n es igual a 0;

R² es seleccionado del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, carboxi, acil, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidroxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido;

m es igual a 0 ó 1; y

20 R³ es hidrógeno.

En una realización particular, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-il sustituido o no sustituido, morfolin-4-il sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-il sustituido o no sustituido, piperazin-1-il sustituido o no sustituido, azepanil sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-il sustituido o no sustituido;

A¹ es CH;

B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido el cual forma junto con el oxazol, el tiazol o el anillo imidazol heterociclos fusionados que incluyen 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolopiridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolopiridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazopiridina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazoloazepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazoloazepina, 1H-imidazopiridina y [1,3]tiazolopiridina.

X es O o S;

Y es O, S o NH;

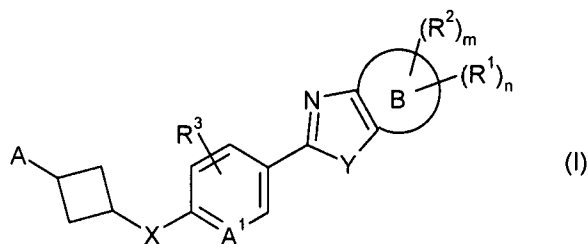
n es igual a 0;

R² es seleccionado del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, carboxi, acil, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, alcóxicarbonil, C₁₋₆-alquil alcóxicarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y fosfonato y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido;

m es igual a 0 ó 1; y

R³ es hidrógeno.

En una realización específica, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



5

donde

A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il, (2R)-2-metilpirrolidin-1-il, piperidin-1-il, 4,4-difluoropiperidin-1-il, morfolin-4-il, (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il, azepan-1-il, tiomorfolin-4-il, 4-isopropilpiperazin-1-il y 4-ciclopentilpiperazin-1-il;

A¹ es CH;

B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido el cual forma junto con el oxazol, el tiazol o el anillo imidazol heterociclos fusionados que incluyen 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol, 3H-imidazo[4,5-c]piridina y [1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;

X es O o S;

Y es O, S o NH;

25 n es igual a 0;

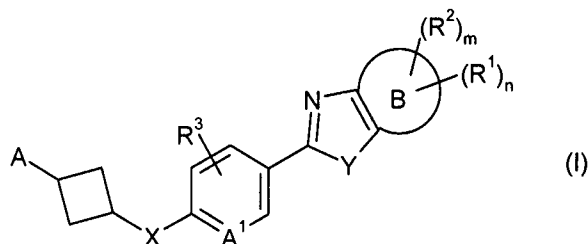
R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, metoxiacetil, tert-butoxicarbonil, acetil, morfolin-4-ilcarbonil, morfolin-4-ilsulfonil,

aminoacetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2,3-dihidroxiopropil, (2S)-2,3-dihidroxiopropil, (2R)-2,3-dihidroxiopropil, 2-amino-2-oxoetil, (etilamino)carbonil, 3-hidroxiciclobutil, 3-amino-3-oxopropanoil, 2-metoxi-2-oxoetil, [bis(etiloxi)fosforil]metil, 3,3,3-trifluoropropanoil, fosfonometil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 2-hidroxietil, 4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil, 3-(acetilamino)propanoil, (carboximetoxi)acetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoil, tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil, (1-hidroxiciclopropil)carbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, etoxi(oxo)acetil, [(aminocarbonil)amino]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxiopropanoil, 2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il, 3,4-dioxo-2-(propan-2-iloxi)ciclobut-1-en-1-il, 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il, (2S)-2,3-dihidroxiopropanoil y trifluoroacetil;

m es igual a 0 ó 1; y

R³ es hidrógeno.

En otra realización específica, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

A es piperidin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il o (2R)-2-metilpirrolidin-1-il;

A¹ es CH;

B forma junto con el tiazol una 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

X es O;

Y es S;

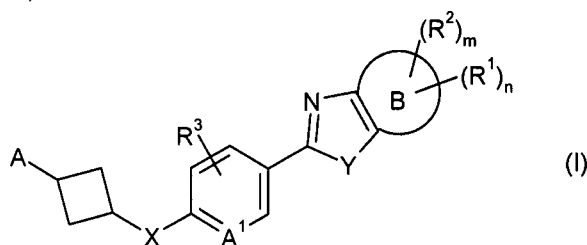
n es igual a 0;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste en acetil, aminoacetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2,3-dihidroxiopropil, (2S)-2,3-dihidroxiopropil, (2R)-2,3-dihidroxiopropil, 2-amino-2-oxoetil, 3-hidroxíciclobutil, 3-amino-3-oxopropanoil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 2-hidroxietil, (carboximetoxi)acetil, tetrahidro-
 5 2H-piran-4-ilcarbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxiopropanoil y 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il;

m es igual a 1; y

R^3 es hidrógeno.

En una realización específica adicional, la presente invención se relaciona
 10 con los compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

15 A es piperidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il o (2R)-2-metilpirrolidin-1-il;

A^1 es CH;

B forma junto con el tiazol una 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

X es O;

Y es S;

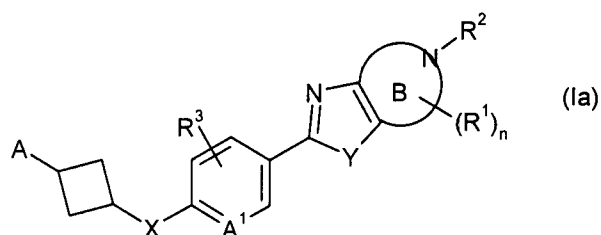
20 n es igual a 0;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste en acetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2-amino-2-oxoetil y amino(oxo)acetil;

m es igual a 1; y

R^3 es hidrógeno.

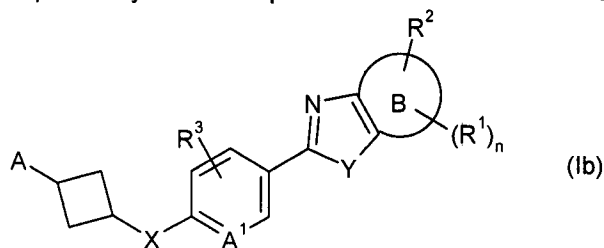
25 En un aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Ia), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A, A¹, X, Y, R¹, R², R³ y n son como los aquí definidos y B es heteroaril o heterocicloalquil de 5–8 miembros.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para A, A¹, X, Y, B, R¹, R², R³ y n en los compuestos de fórmula (I) también aplican para A, A¹, X, Y, B, R¹, R², R³ y n en los compuestos de fórmula (Ia).

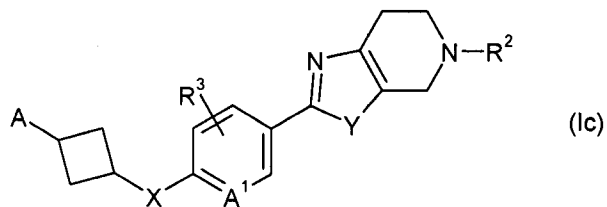
En otro aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Ib), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A, A¹, X, Y, R¹, R², R³ y n son como los aquí definidos y B es cicloalquil de 5–8 miembros.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para A, A¹, X, Y, B, R¹, R², R³ y n en los compuestos de fórmula (I) también aplican para A, A¹, X, Y, B, R¹, R², R³ y n en los compuestos de fórmula (Ib).

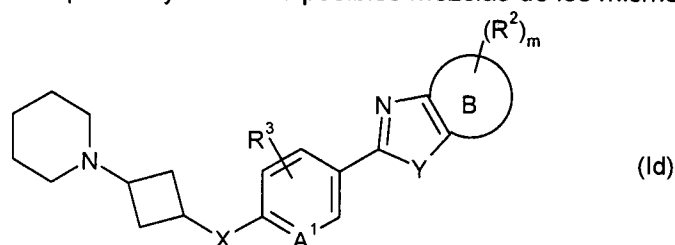
En un aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Ic), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A, A¹, X, Y, R² y R³ son como los aquí definidos.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para A, A¹, X, Y, R² y R³ en los compuestos de fórmula (I) también aplican para A, A¹, X, Y, R² y R³ en los compuestos de fórmula (Ic).

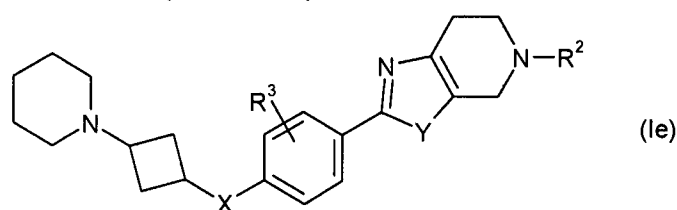
- 5 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Id), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A¹, X, Y, B, R², R³ y m son como los aquí definidos.

- 10 Las realizaciones descritas aquí anteriormente para A¹, X, Y, B, R² y R³ en los compuestos de fórmula (I) también aplican para A¹, X, Y, B, R² y R³ en los compuestos de fórmula (Id).

- En otro aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Ie), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,
- 15

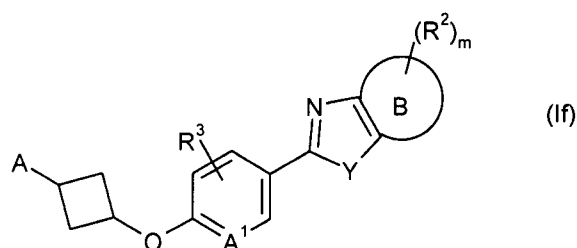


donde X, Y, R² y R³ son como los aquí definidos.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para X, Y, R² y R³ en los compuestos de fórmula (I) también aplican para X, Y, R² y R³ en los compuestos de fórmula (Ie).

20

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (If), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A, A¹, B, Y, R², R³, m y n son como los aquí definidos.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para A, A¹, Y, B, R², R³, m y n en los compuestos de fórmula (I) también aplican para A, A¹, X, Y, B, R², R³, m y n en los compuestos de fórmula (If).

En una realización particular, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (If) donde

A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno;

A¹ es C-H;

Y es O, S o NH;

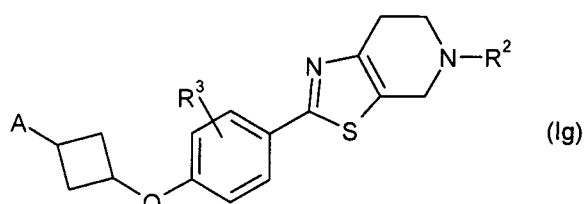
B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que comprende o consiste en un tetrahidropiridil, un tetrahidro-1H-azepinil, un ciclopentenil o un piridil;

R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, acil, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, alcocarbonil, C₁₋₆-alquil alcocarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆ alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido;

m es 1; y

R³ es hidrógeno o halógeno.

En un aspecto particular, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (Ig), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde A, R² y R³ son como los aquí definidos.

De acuerdo con una realización específica de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) e (Ic), los grupos A y X unidos al ciclobutil en la mitad A-ciclobutil-X están en configuración *trans*.

De acuerdo con una realización específica de los compuestos de fórmula (Id) e (Ie), los grupos piperidin-1-il y X unidos al ciclobutil en la mitad (piperidin-1-il)-ciclobutil-X están en configuración *trans*.

De acuerdo con una realización específica de los compuestos de fórmula (If) e (Ig), los grupos A y O unidos al ciclobutil en la mitad A-ciclobutil-O están en configuración *trans*.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para R² y R³ en los compuestos de fórmula (I) también aplican para R² y R³ en los compuestos de fórmula (If).

Ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención son:

ácido 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico;

5-(metoxiacetil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato;

5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

- 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5 5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-
10 c]piridina-5(4H)-carboxamida;
- 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol;
- 5-acetil-2-(4-{[(trans-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 15 5-acetil-2-(4-{[(trans-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-pirrolidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
20 dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;
- (2S)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;
- (2R)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;
- 25 2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-azepan-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- (3R)-1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-
30 il)fenoksi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

- N-etil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol;
- 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida;
- 10 metil [2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato;
- dietil {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfonato;
- 15 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
- 20 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 25 ácido {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfónico;
- 5-[(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 30 5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

- 2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol;
- 5-acetil-2-{2,6-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5 5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5-acetil-2-{2,3-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 10 5-[4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- N-{3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propil}acetamida;
- ácido {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etoxi}acético;
- 15 1,1,1-trifluoro-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propan-2-ol;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 1-{[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil}ciclopropanol;
- 20 1-{[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil}ciclopropanocarboxamida;
- 1-{[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil}ciclopropanocarboxamida
- 25 trifluoroacetato;
- etil oxo[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato;
- 1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 30 5-acetil-2-(4-{[trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

45

- 1-{2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}urea;
- 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida;
- 5 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;
- 3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona;
- 10 5-acetil-2-[4-[(trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero A;
- 3-amino-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona. 1/2
- 15 trifluoroacetato;
- 5-acetil-2-[4-[(trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero B;
- (2S)-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;
- 20 5-acetil-2-[4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
- 5-acetil-2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
- 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]etanol;
- 25 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida;
- 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]propanamida;
- 30 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanol;

4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina;

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina; y

5 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

En una realización particular, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
10 tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida;

2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol;

15 2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida;

2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida;

5-acetil-2-{4-[(trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
20 tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina y enantiómeros; y

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida.

Los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor H₃ de la
25 histamina. En una realización estos son antagonistas del receptor H₃ de la histamina; en otra realización estos son agonistas inversos del receptor H₃ de la histamina.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen particularmente propiedades farmacológicas favorables, es decir tienen una buena
30 afinidad al receptor H₃ mientras que tienen una baja afinidad hacia otros receptores o proteínas; estos tienen farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables al tiempo

que tienen pocos efectos secundarios, por ejemplo toxicidad tal como cardiotoxicidad. Uno de los muchos métodos conocidos para determinar el riesgo cardiovascular de los compuestos farmacéuticos es evaluar la unión de un compuesto de prueba a los canales hERG.

- 5 Los compuestos de la presente invención exhiben una particular baja afinidad en los canales hERG.

Además, los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención exhiben buena ocupación del receptor H_3 en el cerebro.

- 10 Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales ácidas no tóxicas terapéuticamente activas, cuyos compuestos de fórmula (I) son capaces de formar.

- 15 La forma de sal de adición ácida de un compuesto de fórmula (I) que ocurre en su forma libre como una base puede ser obtenida tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico, y similares.

- 20 De manera contraria dichas formas de sal pueden ser convertidas en las formas libres por tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de un solvato, el cual está incluido dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

- 25 Algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o una configuración S, dicha notación R y S es usada en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.

- 30 La invención también se relaciona con todas las formas estereoisoméricas tal como las formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de

fórmula (I) o mezclas de las mismas (que incluyen todas las posibles mezclas de estereoisómeros).

Con respecto a la presente invención la referencia a un compuesto o compuestos se pretende que abarque ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de las mismas, a menos que la forma isomérica particular sea referida específicamente.

La expresión "enantioméricamente puro" como es usado aquí se refiere un compuesto que tiene un exceso enantiomérico (ee) mayor de 95 %.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas polimórficas diferentes. Aunque no sea explícitamente indicado en la fórmula anterior, tales formas son incluidas dentro del alcance de la presente invención.

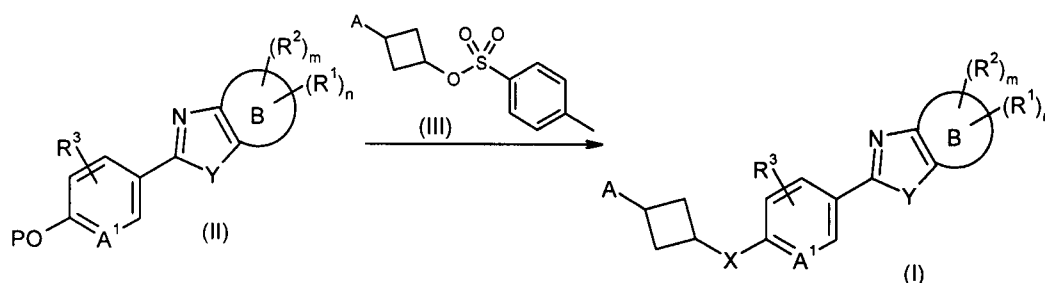
La invención también incluye dentro de su alcance formas de profármacos de los compuestos de fórmula (I) y sus varios subalcances y subgrupos.

El término "profármaco" como es usado aquí incluye formas de compuestos que son rápidamente transformados *in vivo* al compuesto madre de acuerdo con la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los profármacos son compuestos que comprenden grupos los cuales son eliminados por biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Tales grupos incluyen mitades que son fácilmente escindidas *in vivo* a partir del compuesto que lo comparte, cuyo compuesto después de la escisión permanece o se hace farmacológicamente activo. Los grupos metabólicamente escindibles forman una clase de grupos bien conocidos por los practicantes del arte. Estos incluyen, pero no están limitados a grupos tales como alcanoil (es decir, acetil, propionil, butiril, y similares), aroil carbocíclicos sustituidos y no sustituidos (tal como benzoil, benzoil sustituido y 1- y 2-naftoil), alcoxicarbonil (tal como etoxicarbonil), trialkilsilil (tal como trimetil y trietilsilil), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinil), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonil, sulfinil y similares. Los compuestos que comprenden los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir biodisponibilidad mejorada como resultado de una solubilidad mejorada y/o tasa de absorción conferida al compuesto madre en virtud de la presencia del grupo

metabólicamente escindible. T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

5 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden ser preparados de acuerdo a métodos convencionales conocidos por la persona versada en el arte de la química orgánica sintética.

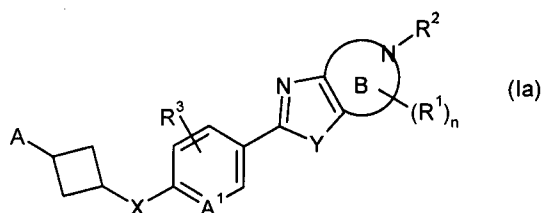
A. De acuerdo a una realización, los compuestos de fórmula (I) donde A¹ es CH, X es un oxígeno, A, Y, B, R¹, R², R³, m y n teniendo la misma definición que la descrita en la fórmula general anterior, pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la ecuación:



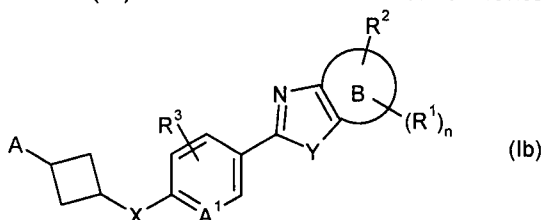
15 donde A¹ es CH, P es un hidrógeno, A, B, R¹, R², R³, Y, m y n teniendo la misma definición que en la fórmula general anterior para el compuesto de fórmula (I).

Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente, por ejemplo N,N-dimetilacetamida, bajo una atmósfera inerte, a una temperatura que oscila desde 50 a 80°C o en cualesquiera otras condiciones que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

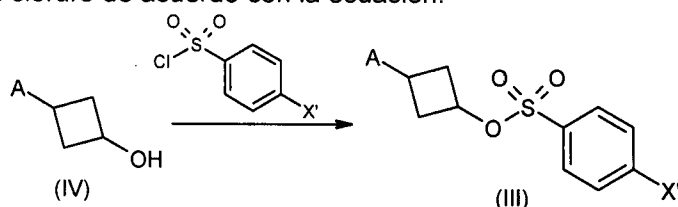
En una realización particular, este método puede ser usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) como los definidos anteriormente.



En otra realización particular, este método puede ser usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (Ib) como los definidos anteriormente.



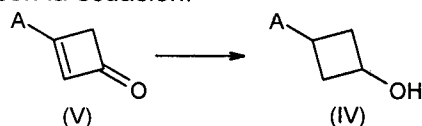
- 5 Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con *p*-toluenosulfonil cloruro o *p*-bromofenilsulfonil cloruro de acuerdo con la ecuación:



- 10 donde A tiene la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y X' es metil o bromuro.

- 15 Esta reacción puede ser llevada a cabo usando una base tal como trietilamina o N-metilimidazol, en un solvente tal como diclorometano, a una temperatura que oscila desde 0°C a 25°C, bajo una atmósfera inerte (argón o nitrógeno), o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

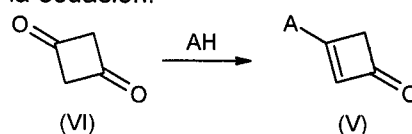
El compuesto de fórmula (IV) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula (V), de acuerdo con la ecuación:



donde A tiene la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede ser llevada a cabo usando un agente de reducción tal como borohidruro de sodio, en un solvente prótico tal como etanol, a una temperatura que oscila desde 0°C a 60°C, bajo una atmósfera inerte (argón o nitrógeno), o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

El compuesto de fórmula (V) puede estar comercialmente disponible o ser preparado a partir de ciclobutano-1,3-diona por la reacción con una amina de fórmula AH, de acuerdo con la ecuación:

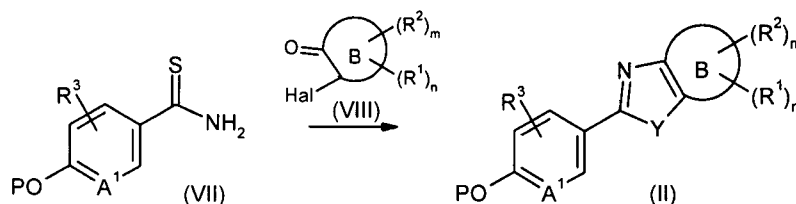


donde A tiene la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Esta reacción puede ser llevada a cabo en un solvente tal como dioxano, a una temperatura que oscila desde 0°C a 30°C, bajo una atmósfera inerte (argón o nitrógeno), o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte. Ciclobutan-1,3-diona es comercialmente disponible o puede ser preparado de acuerdo a cualquier método convencional conocido por la persona versada en el arte.

Los compuestos de fórmula (II) puede ser preparados de acuerdo a uno de los siguientes métodos:

A.1. Algunos compuestos de fórmula (II) donde Y es un átomo de azufre y P es hidrógeno o un grupo de protección pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con la ecuación:

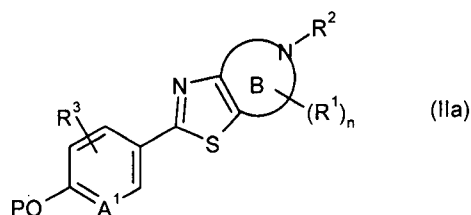


donde P es hidrógeno o un grupo de protección, Y es un azufre, A¹, B, R¹, R², R³, m y n teniendo la misma definición que en la fórmula general anterior para el compuesto de fórmula (I) y Hal es un grupo de salida, preferiblemente un átomo de bromo.

- 5 Ejemplos de grupo de protección pueden ser un grupo bencil, un grupo trialkylsilyl, un grupo tert-butoxi, un grupo acetil, un grupo alquil o cualquier otro grupo de protección relacionado con fenol que el hombre versado en el arte considere apropiado. Tales grupos de protección pueden ser eliminados usando cualquier metodología y condiciones experimentales que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

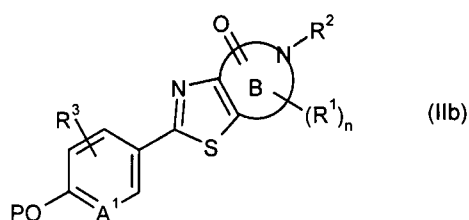
- 10 Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un solvente, tal como etanol o iso-propanol, a una temperatura que oscila desde 50°C a 100°C, o de acuerdo al método descrito por Ashton, W. T. y otros en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253, o de acuerdo a cualquier otro método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

- 15 En una realización particular, este método puede ser usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (II), aquí en adelante referenciados como compuestos (IIa), donde P es hidrógeno o un grupo de protección, Y es S, B es un grupo heterocicloalquil de 5-8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, m es 1 y R² está unido al átomo de nitrógeno, A¹, R¹, R², R³ y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II). Preferiblemente, n es igual a 0.

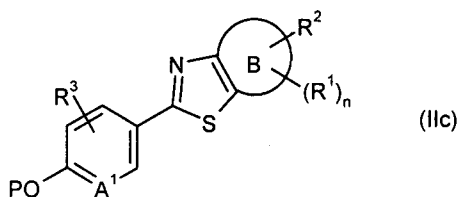


- 25 En otra realización particular, el mismo método puede ser usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (II), aquí en adelante referenciados como compuestos (IIb), donde P es hidrógeno o un grupo de protección, Y es S, B es un

grupo heterocicloalquil de 5–8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, m es 1 y R^2 está unido a este átomo de nitrógeno, uno de los R^1 es un grupo oxo para formar una mitad lactama, A^1 , R^1 , R^2 , n y R^3 teniendo la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II). Preferiblemente, n es igual a 1.

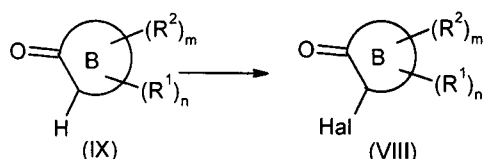


En otra realización particular, el mismo método puede ser usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (II), aquí en adelante referenciados como compuestos (IIc), donde P es hidrógeno o un grupo de protección, Y es S, B es un grupo cicloalquil de 5–8 miembros, m es 1 y R^2 es alcoxicarbonil, A^1 , R^1 , R^3 y n teniendo la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II). Preferiblemente, n es igual a 0.



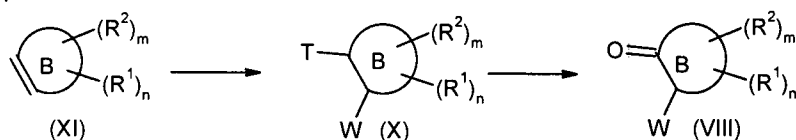
Los compuestos de fórmula (VII) pueden estar comercialmente disponibles o ser preparados de acuerdo a cualquier método convencional conocido por la persona versada en el arte.

Los compuestos de fórmula (VIII) donde Hal es un átomo de halógeno, R^1 , R^2 , m y n siendo como se definió en las especificaciones para los compuestos de fórmula general (I), pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un agente de liberación de halógeno de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción puede ser llevada a cabo usando tribromuro de piridinio soportado en polímero o bromo (BR_2), en un solvente tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura que oscila desde 0°C a 25°C , de acuerdo a los métodos descritos por Marinko, P. y otros, Eur. J. Med. Chem., 2004, 39, 257 o Habermann, J. y otros, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 2425, o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por él. Preferiblemente, Hal es un átomo de bromo.

Por otra parte, algunos compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados en dos pasos de acuerdo con la ecuación:



donde W representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, T es hidroxilo, B es un heterocicloalquil de 5–8 miembros o un cicloalquil de 5–8 miembros, R^1 , R^2 , m y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados mediante la reacción de una "halohidrina" de fórmula (X) con un agente de oxidación, tal como piridinio clorocromato o reactivo periodinano de Dess–Martin, o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (X) pueden estar comercialmente disponibles. Estos pueden ser también preparados por la reacción de un cicloalqueno de 5–8 miembros o un heterocicloalqueno de 5–8 miembros de fórmula (XI) con un agente de liberación de halógeno, tal como N–bromosuccinimida, en presencia de agua, de acuerdo al método descrito por Kim, W.–J. y otros en Heterociclos, 1995, 41, 1389; o de acuerdo a cualquier otro método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

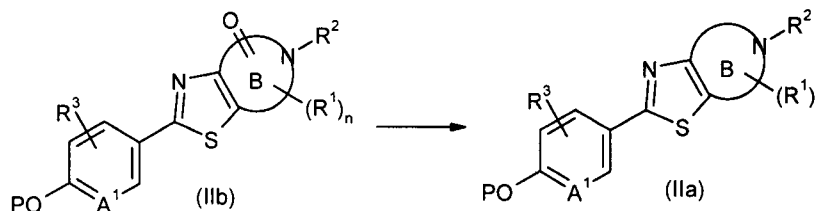
ss

Los compuestos de fórmula (XI) pueden estar comercialmente disponibles o pueden ser preparados de acuerdo a cualquier otro método convencional conocido por el hombre versado en el arte. Por ejemplo, los compuestos (XI) pueden ser preparados por la reacción de metátesis intramolecular de un di-alqueno de acuerdo al método descrito por Yao, Q. y otros en Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 3896.

A.2. Algunos compuestos de fórmula (II) donde P es hidrógeno, A¹, B, R¹, R², R³, m y n teniendo la misma definición que en la fórmula general anterior para el compuesto de fórmula (I), pueden ser preparados por desprotección del compuesto de fórmula (II) correspondiente donde P es un grupo de protección. Por ejemplo, cuando P es metil o bencil, esta reacción puede ser llevada a cabo usando tribromuro de boro en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente, o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidas por el hombre versado en el arte.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (IIa) donde P es hidrógeno pueden ser obtenidos por desprotección del compuesto de fórmula (IIa) correspondiente donde P es un grupo de protección.

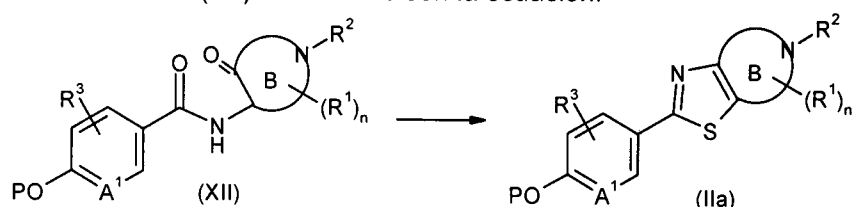
A.3. Algunos compuestos de fórmula (IIa) pueden ser obtenidos por reducción de los compuestos de fórmula (IIb) correspondiente de acuerdo con la ecuación:



donde P, A¹, R¹, R², R³ y n tienen las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (IIa). Por ejemplo, esta reacción puede ser llevada a cabo mediante el uso de un agente de reducción tal como derivados de borano (por ejemplo, complejo de borano-dimetil sulfuro) en un solvente tal como THF o éter y a una temperatura que oscila desde 0°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Por otra parte, esta reacción puede ser

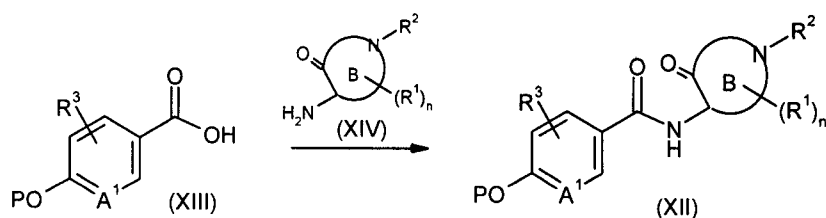
llevada a cabo usando otras condiciones experimentales que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

- 5 **A.4.** Algunos compuestos de fórmula (IIa) donde P es un grupo de protección y R² es hidrógeno pueden ser preparados por ciclización de un compuesto de fórmula (XII) de acuerdo con la ecuación:



- 10 donde P es un grupo de protección, R² es hidrógeno, A¹, B, R¹, R³, Y, n teniendo la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (IIa). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando reactivo de Lawesson en un solvente tal como piridina a temperatura de reflujo, o de acuerdo a cualquier otro método conocido por la persona versada en el arte.

- 15 Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV) de acuerdo con la ecuación:

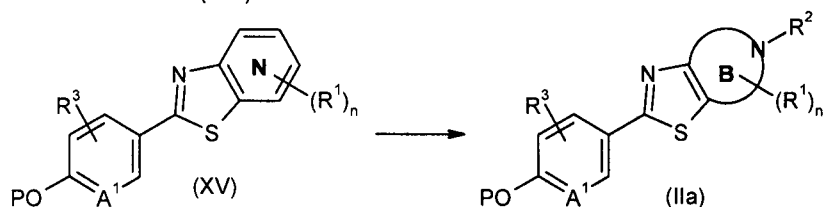


- 20 donde P es un grupo de protección, A¹, R¹, R², R³, n teniendo la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (IIa). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando oxalil cloruro en un solvente tal como diclorometano a baja temperatura para formar un cloruro ácido intermedio el cual es posteriormente reaccionado con el compuesto de fórmula (XIV) en un solvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina a temperatura ambiente o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidas por el hombre versado en el arte.

57

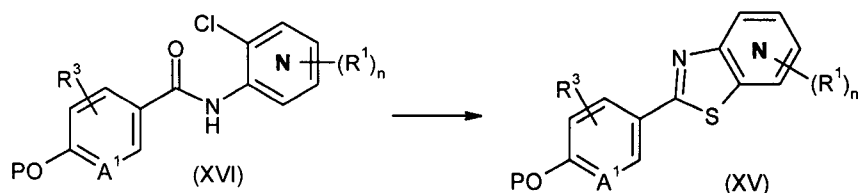
Los compuestos de fórmula (XIII) y (XIV) pueden estar comercialmente disponibles o ser preparados de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

- 5 **A.5.** Los compuestos de fórmula (IIa) donde P es un grupo de protección y R² es hidrógeno pueden por otra parte ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XV) de acuerdo con la ecuación:



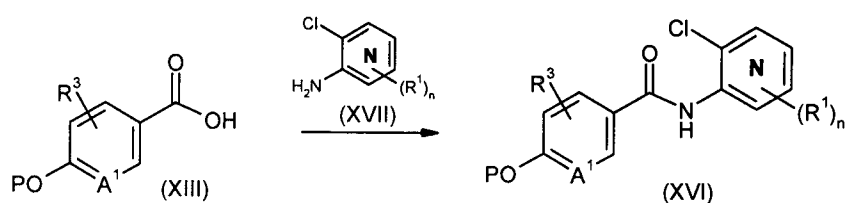
- 10 donde P es un grupo de protección, R² es hidrógeno, A¹, B, R¹, R³ y n teniendo la misma definición como se describió anteriormente para el compuesto de fórmula (IIa). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como dióxido de platino en un solvente tal como ácido acético o usando trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano o de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

- 15 Los compuestos de fórmula (XV) pueden ser preparados por ciclización de un compuesto de fórmula (XVI) de acuerdo con la ecuación:



- 20 donde P es un grupo de protección, R² es hidrógeno, A¹, B, R¹, R³ y n teniendo la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (IIa). Por ejemplo, esta reacción puede ser llevada a cabo usando reactivo de Lawesson en un solvente tal como tolueno a temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XVII) de acuerdo con la ecuación:

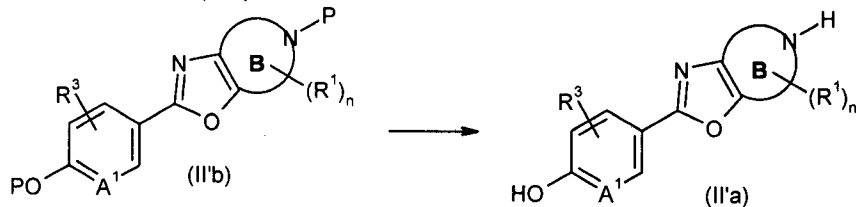


donde P, A¹, R¹, R³ y n son definidos como anteriormente. Esta reacción puede ser llevada a cabo usando oxalil cloruro en un solvente tal como diclorometano, a baja temperatura para formar un cloruro ácido intermedio el cual es posteriormente reaccionado a temperatura ambiente con el compuesto de fórmula (XVII), pretratado con una base fuerte tal como hidruro de sodio, en un solvente tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano, o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidas por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden estar comercialmente disponibles o ser preparados de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

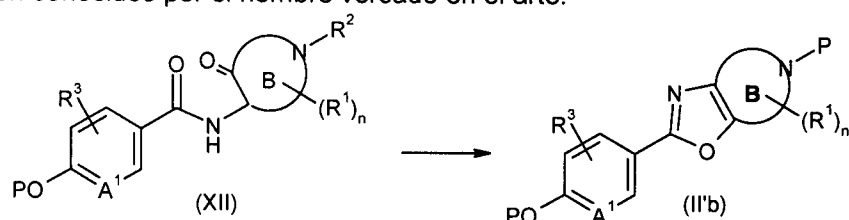
A.6. Los compuestos de fórmula (II) donde P es un grupo de protección y R² es un grupo acil pueden ser preparados mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) correspondiente donde R² es hidrógeno con cloruros ácidos o anhídruos en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-dimetilaminopiridina de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte.

A.7. Los compuestos de fórmula (II) donde P es H, Y es oxígeno, B es un grupo heterocicloalquil de 5-8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, R² está unido al átomo de nitrógeno y es hidrógeno, aquí en adelante referenciados como compuestos (II'a), pueden ser preparados por desprotección de un compuesto de fórmula (II'b) de acuerdo con la ecuación:

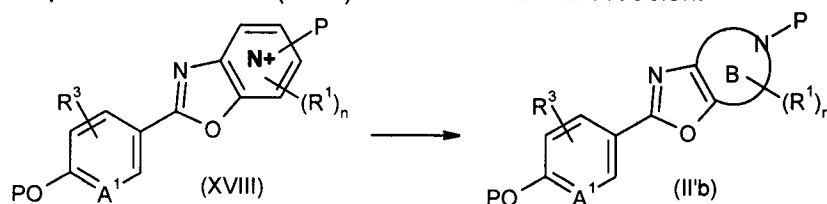


donde P es un grupo de protección tal como bencil, B es un grupo heterocicloalquil de 5-8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, A¹, R¹, R³ y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando hidrógeno como agente de reducción en un solvente tal como ácido acético en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidos por el hombre versado en el arte. Preferiblemente, n es igual a 0.

Algunos compuestos de fórmula (II'b) pueden ser preparados por ciclización de un compuesto de fórmula (XII) en presencia de un agente de activación adecuado, tal como cloruro de titanio (IV) o cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidos por el hombre versado en el arte.

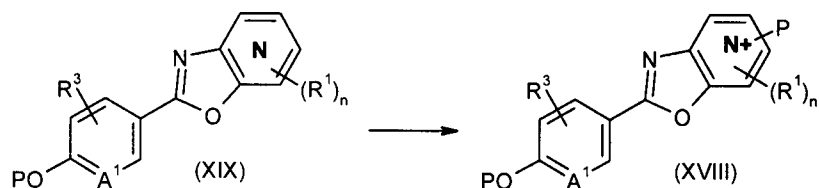


Algunos compuestos de fórmula (II'b) pueden ser preparados por reducción de un compuesto de fórmula (XVIII) de acuerdo con la ecuación:



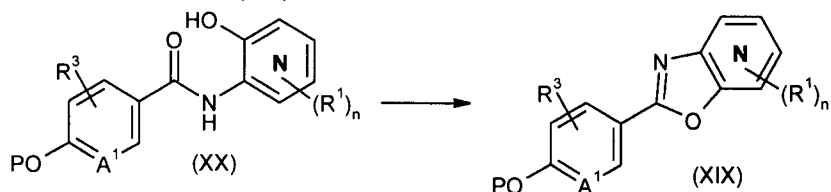
donde P es un grupo de protección tal como bencil y n es preferiblemente igual a 0, A¹, R¹, R³ y B teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II'a). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando un agente de reducción tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como etanol a una temperatura que oscila desde 0°C a 60°C o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidas por el hombre versado en el arte. Preferiblemente, n es igual a 0.

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden ser preparados por alquilación de los compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con la ecuación:



5 donde P es un grupo de protección tal como bencil, A¹, R¹, R³ y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II'a). Esta reacción puede ser llevada a cabo usando un agente de alquilación tal como bromuro de bencilo de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte. Preferiblemente, n es igual a 0.

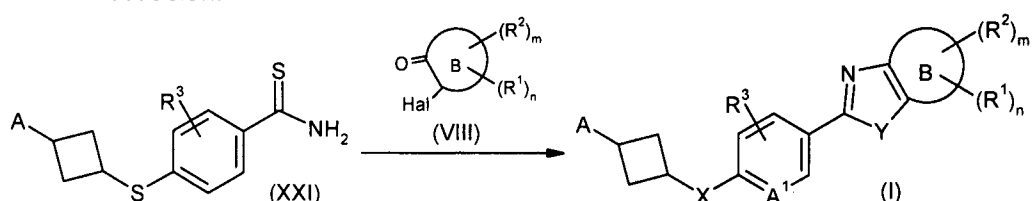
10 Los compuestos de fórmula (XIX) pueden ser preparados por ciclización de un compuesto de fórmula (XX) de acuerdo con la ecuación:



15 donde P es un grupo de protección tal como bencil, A¹, R¹, R³ y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II'a). Esta reacción puede ser llevada a cabo con trifenilfosfina y hexafluoroetano en un solvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina, a temperatura ambiente, de acuerdo al método descrito por Heuser, S. y otros, Tetrahedron Lett., 2005, 46, 9001-9004. Preferiblemente, n es igual a 0.

20 Los compuestos de fórmula (XX) puede ser preparados comenzando a partir del ácido carboxílico (XIII) correspondiente como se indicó anteriormente para la preparación de compuestos (XVI), o de acuerdo a cualquier método conocido por el hombre versado en el arte.

5 **B.** Los compuestos de fórmula (I) donde A^1 es CH, X es un azufre, Y es un azufre, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , m y n teniendo las mismas definiciones como se describió anteriormente para la fórmula general (I), pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXI) con un compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con la ecuación:



10 donde A^1 es CH, X es un azufre, Y es un azufre, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , m y n teniendo las mismas definiciones que las descritas en la fórmula general anterior y Hal es halógeno, preferiblemente un átomo de bromo.

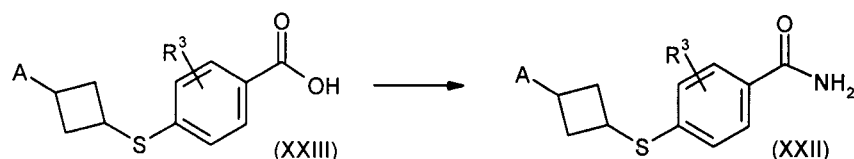
15 Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un solvente, tal como etanol o iso-propanol, a una temperatura que oscila desde 50°C a 100°C, o de acuerdo al método descrito por Ashton, W. T. y otros en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253, o de acuerdo a cualquier otro método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (XXI) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (XXII) de acuerdo con la ecuación:



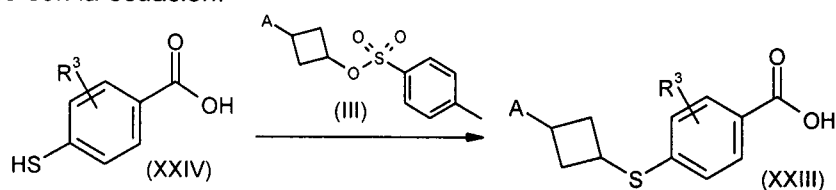
20 donde A y R^3 tienen la misma definición como se describió anteriormente. Por ejemplo, esta reacción puede ser llevada a cabo usando reactivo de Lawesson en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente o de acuerdo a cualquier otro método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

Compuestos de fórmula (XXII) pueden ser preparados por ammonólisis de los compuestos de fórmula (XXI) de acuerdo con la ecuación:



donde A y R³ tienen la misma definición como se describió anteriormente. Esta reacción puede ser llevada a cabo de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

- 5 Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la ecuación:

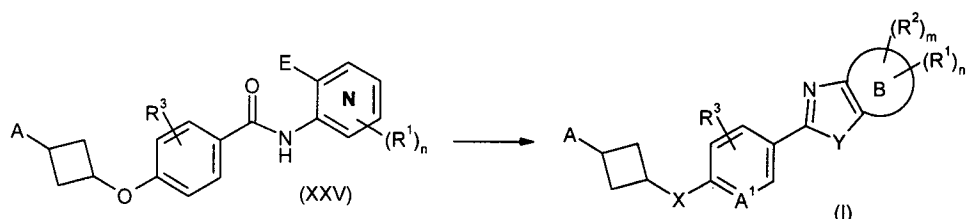


- 10 donde A y R³ tienen la misma definición como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

- Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente, por ejemplo N,N-dimetilacetamida, bajo una atmósfera inerte, a una temperatura que oscila desde 50°C a 80°C o en cualesquiera otras condiciones que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

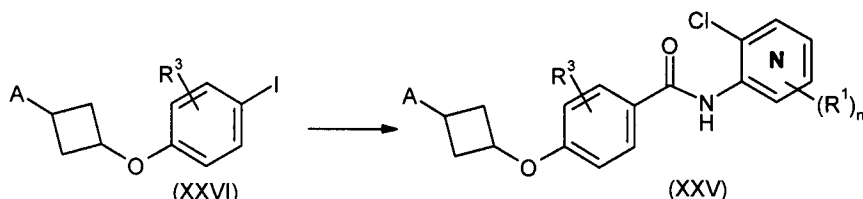
Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden estar comercialmente disponibles o ser preparados de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

- 20 **C.** Algunos compuestos de fórmula (I) donde X es un oxígeno, B es un heteroaril, R² es H, m es 1, A, R¹, R³ y n teniendo las mismas definiciones como se describió en la fórmula general (I) anteriormente pueden ser preparados por ciclización de un compuesto de fórmula (XXV) donde E es Cl o NH₂ de acuerdo con la ecuación:



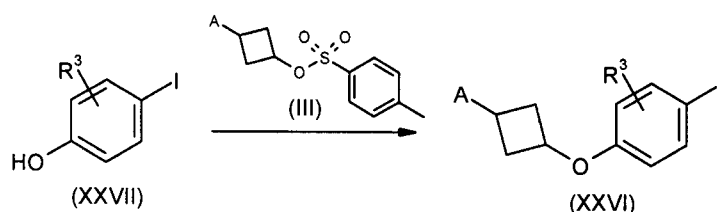
Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de reactivo de Lawesson en un solvente tal como tolueno a reflujo ($Y = S$), o usando ácido clorhídrico en butanol de reflujo ($Y = N$) o de acuerdo a cualquier otro método conocido por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (XXV) pueden ser preparados por aminocarbonilación de un compuesto de fórmula (XXVI) de acuerdo con la ecuación:



donde A, R^1 , R^3 y n tienen la misma definición que la descrita en la fórmula general anterior. Por ejemplo, esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una fuente de monóxido de carbono tal como molibdeno hexacarbonil, un catalizador adecuado tal como acetato de paladio, y una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un solvente tal como tetrahidrofurano seco bajo irradiación de microondas de acuerdo al método descrito por Letavic M. y otros, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2339-2343, o de acuerdo a cualquier otro método conocido por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la ecuación:



donde R^3 y A tienen la misma definición como se describió anteriormente. Esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente, por ejemplo N,N-dimetilacetamida, bajo una atmósfera inerte, a una temperatura que oscila desde 50°C a 80°C, o en cualesquiera otras condiciones que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden estar comercialmente disponibles o ser preparados de acuerdo a cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

D. Algunos compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por transformación clásica de otros compuestos de fórmula I como es descrito aquí en adelante:

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es hidrógeno pueden ser preparados por la desprotección del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es *t*-butoxicarbonil (Boc) usando un ácido tal como ácido trifluoroacético de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un grupo acil pueden ser preparados mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es hidrógeno con cloruros ácidos en presencia de una base tal como trietilamina de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte. Esta reacción puede también ser llevada a cabo usando un agente de acoplamiento, tal como hidroxibenzotriazol, un agente de activación, tal como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), en un solvente tal como diclorometano, o usando cualquier otro reactivo y condiciones de reacción conocidas por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es aminocarbonil pueden ser preparados mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es hidrógeno con un isocianato en presencia de una base tal como trietilamina de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte o en cualesquiera otras condiciones de reacción que el hombre versado en el arte considere apropiadas, y de acuerdo a métodos convencionales conocidos por él.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un aminosulfonil pueden ser preparados a partir del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es hidrógeno. Por ejemplo, esta reacción puede ser llevada a cabo usando un aminosulfonil cloruro en presencia de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como diclorometano. Por otra parte, esta reacción puede ser realizada de acuerdo al método descrito por Beaudoin y otros en J. Org. Chem., 2003, 68, 115-119, o cualquier modificación de esta ruta presente.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un grupo alquil pueden ser preparados mediante la reacción de los compuestos de fórmula (Ia) correspondientes donde R^2 es hidrógeno con alquil haluros en presencia de una base tal como carbonato de potasio en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de sodio de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte. Por otra parte, esta reacción puede ser realizada por aminación reductiva usando un agente de reducción tal como borohidruro de sodio y un derivado carbonil en un solvente tal como etanol de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un dialquifosfonato pueden ser preparados mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es hidrógeno con, primeramente, benzotriazol y formaldehído, en un solvente tal como una mezcla de metanol y agua a temperatura ambiente, para generar un producto intermedio de benzotriazolil. Este producto intermedio es directamente reaccionado con trietilfosfito en presencia de un ácido de Lewis tal como dibromuro de zinc en un solvente tal como diclorometano de acuerdo al

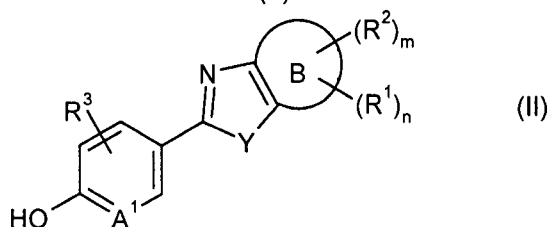
método descrito por Tiwari, R.K. y otros en Eur. J. Med. Chem., 2006, 41, 40–49, o cualquier modificación de esta ruta presente.

Los compuestos de fórmula (Ib) donde R^2 es carboxi pueden ser preparados por hidrólisis del compuesto de fórmula (Ib) correspondiente donde R^2 es alcoxycarbonil de acuerdo a métodos convencionales conocidos por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un ácido fosfónico pueden ser preparados por dealquilación del dialquifosfonato de fórmula (Ia) correspondiente en presencia de bromo-trimetilsilano en un solvente tal como acetonitrilo o de acuerdo a cualquier otro método conocido por el hombre versado en el arte.

Los compuestos de fórmula (Ia) donde R^2 es un ciclobuteno-1,2-diona pueden ser preparados por la reacción del compuesto de fórmula (Ia) correspondiente donde R^2 es hidrógeno con 3,4-diisopropoxyciclobut-3-eno-1,2-diona en un solvente tal como metanol o de acuerdo a cualquier otro método conocido por el hombre versado en el arte. Transformaciones sintéticas adicionales pueden incluir hidrólisis en presencia de un ácido acuoso o cualquier otra de las transformaciones conocidas por el hombre versado en el arte.

En una realización adicional la presente invención se relaciona con productos intermedios sintéticos de fórmula (II)



donde

Y es S o O; y

A^1 , B, R^1 , R^2 , R^3 , m y n teniendo la misma definición que en la fórmula general anterior para el compuesto de fórmula (I).

En una realización particular, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (II) donde

A¹ es CH;

B forma junto con el tiazol un 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

Y es S;

n es igual a 0;

- 5 R² es seleccionado del grupo que consiste en acetil, aminoacetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2,3-dihidroxiopropil, (2S)-2,3-dihidroxiopropil, (2R)-2,3-dihidroxiopropil, 2-amino-2-oxoetil, 3-hidroxiciclobutil, 3-amino-3-oxopropanoil, (5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil, 2-hidroxietil, (carboximetoxi)acetil, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil, [(1-aminocarbonil)cilopropil]carbonil, amino(oxo)acetil, 2,3-dihidroxiopropanoil y 2-amino-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il;

m es 1; y

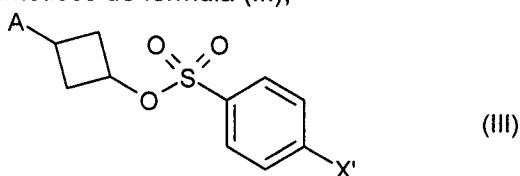
R³ es hidrógeno.

Ejemplos de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la presente invención son:

- 15 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol;
tert-butil 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato;
2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona;
4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)fenol;
20 4-(4-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-2-il)fenol;
4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
etil 2-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato;
25 1-[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
1-[2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona; y
30

1-[2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona.

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con
5 productos intermedios sintéticos de fórmula (III),



donde

A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está
unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno; y

10 X' es metil o bromo.

Ejemplos del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente
invención son: cis-3-morfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

15 cis-3-pirrolidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-azepan-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-
metilbencenosulfonato;

cis-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

20 cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

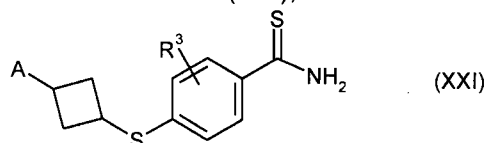
cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-bromobencenosulfonato;

cis-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil-4-bromobencenosulfonato; y

cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutil-4-bromobencenosulfonato.

25 De acuerdo con una realización específica de los compuestos de fórmula
(III), los grupos A y O unidos al ciclobutil en la mitad A-ciclobutil-O están en
configuración *cis*.

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con productos intermedios sintéticos de fórmula (XXI),



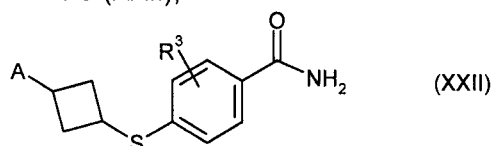
donde

- 5 A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alquil o halógeno o C_{1-6} alcoxi.

Un ejemplo del compuesto de fórmula (XXI) es 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencenocarbotioamida.

- 10 En otra realización, la presente invención se relaciona con productos intermedios sintéticos de fórmula (XXII),



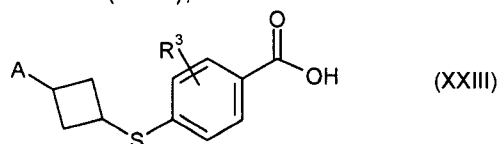
donde

- 15 A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alquil o halógeno o C_{1-6} alcoxi.

Un ejemplo del compuesto de fórmula (XXII) es 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida.

- 20 En otra realización, la presente invención se relaciona con productos intermedios sintéticos de fórmula (XXIII),



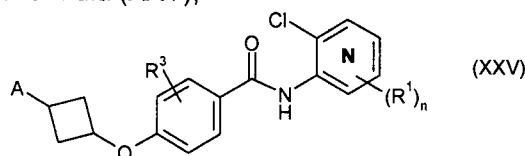
donde

A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alquil o halógeno o C_{1-6} alcoxi.

Un ejemplo del compuesto de fórmula (XXIII) es ácido 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzoico.

En otra realización, la presente invención se relaciona con productos
5 intermedios sintéticos de fórmula (XXV),



donde

A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está
unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

10 R^1 es seleccionado del grupo que comprende o consiste en sulfonil, amino, C_{1-6} alquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquenil sustituido o no sustituido, C_{2-6} alquinil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, C_{3-8} cicloalquil sustituido o no sustituido, heterocicloalquil de 3-8
miembros sustituido o no sustituido, acil, C_{1-6} -alquil aril sustituido o no sustituido,
15 C_{1-6} -alquil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil aril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquinil aril sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquinil heteroaril sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil cicloalquil sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil cicloalquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquenil
20 heterocicloalquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquinil cicloalquil sustituido o no sustituido, C_{2-6} -alquinil heterocicloalquil sustituido o no sustituido, alcocarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alquil carboxi sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no sustituido, C_{3-8} -(hetero)cicloalquil acil sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil
25 aciloxi sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil alcoxi sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil alcocarbonil sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C_{1-6} -alquil ureido sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil carbamato sustituido o no sustituido, C_{1-6} -alquil amino sustituido o no sustituido,

C₁₋₆-alquil sulfoniloxi sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfinil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfanil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil sulfonilamino sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil sustituido o no sustituido, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, carboxi, oxo y tioxi;

5 n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

R³ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil o halógeno o C₁₋₆ alcoxi.

Un ejemplo del compuesto de fórmula (XXV) es N-(4-cloropiridin-3-il)-4-

10 [(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida.

Ejemplos de productos intermedios sintéticos usados para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son:

3-morfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona;

3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona;

15 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona;

3-azepan-1-ilciclobut-2-en-1-ona;

3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobut-2-en-1-ona;

3-tiomorfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona;

cis-3-morfolin-4-ilciclobutanol;

20 cis-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutanol;

cis-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutanol;

cis-3-pirrolidin-1-ilciclobutanol;

cis-3-azepan-1-ilciclobutanol;

cis-3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutanol;

25 cis-3-tiomorfolin-4-ilciclobutanol;

cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol;

cis-3-morfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

30 cis-3-pirrolidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

cis-3-azepan-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;

72

- cis-3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-
metilbencenosulfonato;
- cis-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;
- cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato;
- 5 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol;
- tert-butil 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-
carboxilato;
- 3-metil-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato;
- tert-butil {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
10 dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}carbamato;
- metil 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanoato;
- 3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-2-en-1-ona;
- 15 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona;
- 4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)fenol;
- 2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
- ácido 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzoico;
- 20 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida;
- 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencenocarbotioamida;
- 4-(benciloxi)-N-(2-oxoazepan-3-il)benzamida;
- 2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina
hidrocloruro;
- 25 4-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-
b]azepina;
- 4-(4-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-2-il)fenol;
- 4-(benciloxi)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benzamida;
- 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridina;
- 30 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5-io;
- 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina;

- 4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenil acetato;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
- 4-(benciloxi)-N-(4-cloropiridin-3-il)benzamida;
- 5 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 5-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol;
- metil 3-bromo-4-hidroxiciclopentanecarboxilato;
- 10 metil 3-bromo-4-oxociclopentanecarboxilato;
- etil 2-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato;
- etil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato;
- 1 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina;
- 15 N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida;
- 3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona;
- 3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobut-2-en-1-ona;
- 3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona;
- cis-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutanol;
- 20 cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutanol;
- cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol;
- cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato;
- 2-(benciloxi)-1-[2-(4-{[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanona;
- 25 2-fluoro-4-hidroxibencenocarbotoamida;
- 3-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3-fluorofenil acetato;
- 1-[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 30 3-fluoro-4-metoxibencenocarbotoamida;

- 2,6-difluoro-4-metoxibencenocarbotoamida;
- 2,3-difluoro-4-metoxibencenocarbotoamida;
- 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 1-[2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 10 1-[2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 1-[2-(3-fluoro-4-idroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 1-[2-(2,6-difluoro-4-idroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 15 1-[2-(2,3-difluoro-4-idroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-fluorofenil acetato;
- 20 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3,5-difluorofenil acetato;
- 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2,3-difluorofenil acetato;
- N-(2-oxoazepan-3-il)-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzamida;
- 25 N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzamida;
- cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-bromobencenosulfonato;
- cis-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil 4-bromobencenosulfonato;
- cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutil 4-bromobencenosulfonato;
- 30 N,N-dimetil-1-{trans-3-[4-(4,5,6,7-tetraidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoksi]ciclobutil}pirrolidin-3-amina;

75

2-(4-[[trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-(4-[[trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5 1-[2-(4-[[trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona; y

2-(4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.

10 Ahora ha sido encontrado que los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en una variedad de trastornos médicos.

Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones patológicas del sistema nervioso central que incluyen deterioros cognitivos leves, enfermedad de Alzheimer, 15 trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastornos cognitivos, trastorno de déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques, convulsiones, sueño/vigilia y trastornos de reacción de alerta/vigilancia tales como hipersomnia y 20 narcolepsia, dolor y/u obesidad.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención, solos o en combinación con un fármaco antiepiléptico (AED) pueden ser útiles en el tratamiento de epilepsia, ataques o convulsiones. Es conocido a partir de la literatura que la combinación de ligandos del receptor H₃ con un AED puede 25 producir efectos sinérgicos aditivos sobre la eficacia con efectos secundarios reducidos tales como problemas de vigilancia, sedación o cognitivos disminuidos.

Además, los compuestos de fórmula general (I) solos o en combinación con un antagonista H₁ de la histamina pueden también ser usados para el tratamiento de trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores.

30 En una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), solos o en combinación con ligandos del receptor muscarínico y

particularmente con un antagonista M₂muscarínico, pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, y trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

5 Particularmente, los compuestos de fórmula general (I) que exhiben propiedades donantes de NO, solos o en combinación con un agente de liberación de óxido nítrico (NO) pueden ser útiles en el tratamiento de disfunciones cognitivas.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden también ser usados en el tratamiento y la prevención de la esclerosis múltiple (MS).

10 Usualmente, los compuestos de fórmula general (I) pueden ser usados en el tratamiento y la prevención de todos los tipos de trastornos relacionados con el conocimiento.

En una realización, los compuestos de fórmula general (I) pueden ser usados para el tratamiento y la prevención de disfunciones cognitivas en enfermedades tales como Deterioro Cognitivo Leve, demencia, enfermedad de 15 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, así como para el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En otra realización, los compuestos de fórmula general (I) pueden también ser usados para el tratamiento y la prevención de trastornos sicóticos, tal como esquizofrenia; o para el tratamiento de trastornos de la alimentación, tal como la 20 obesidad; o para el tratamiento de trastornos de dolor e inflamación; o para el tratamiento de la ansiedad, estrés y depresión; o para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, por ejemplo, infarto del miocardio; o para el tratamiento y la prevención de la esclerosis múltiple (MS).

Los trastornos de dolor incluyen dolor neuropático, tal como el asociado con 25 la neuropatía diabética, neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal, neuropatía periférica posttraumática, dolor del miembro fantasma, con cáncer y neuropatías inducidas por tratamiento con agentes antineoplásticos, dolor debido a daño del nervio asociado con enfermedad desmielinizante tal como esclerosis múltiple, neuropatía asociada con VIH, dolor postoperativo; dolor corneal, dolores obstétricos 30 (alivio del dolor durante el parto o después de la sección de cesárea), dolor visceral, dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis reumatoide; dolor lumbar/ciática;

síndrome del tunel carpiano, dolor alodínico tal como fibromialgia; dolor crónico asociado con el Síndrome de Dolor Regional Complejo (CRPS) y dolor muscular crónico tal como, pero no limitado a, aquel asociado con espasmo lumbar.

5 En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados para el tratamiento y la prevención del dolor neuropático.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser usados como un medicamento.

10 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser usados para el tratamiento o la prevención del deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques, convulsiones, trastornos del sueño/vigilia, disfunciones cognitivas, narcolepsia, hipersomnia, obesidad, trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores, síndrome de
15 Down, ansiedad, estrés, trastornos cardiovasculares, inflamación, trastornos de dolor, particularmente dolor neuropático, o esclerosis múltiple.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser usados para el tratamiento del Deterioro Cognitivo Leve, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de
20 Down así como para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de dicho
25 compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención del deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques, convulsiones, trastornos del sueño/vigilia, disfunciones cognitivas, narcolepsia, hipersomnia, obesidad, trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores,
30

síndrome de Down, ansiedad, estrés, trastornos cardiovasculares, inflamación, trastornos de dolor, particularmente dolor neuropático, o esclerosis múltiple.

En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una
5 composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones cognitivas en enfermedades tal como el Deterioro Cognitivo Leve, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down así como para el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

10 Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente humano) que padece de las afecciones o trastornos antes mencionados, de un compuesto de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o la afección.

El compuesto es convenientemente administrado en cualquier forma de
15 dosificación unitaria adecuada, que incluye pero no se limita a una que contiene 3 a 3000 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento" como es usado aquí incluye tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se entiende la eficacia en tratar un episodio sintomático
20 corriente de un trastorno o afección.

Por "profiláctico" se entiende la prevención de la ocurrencia o recurrencia de un trastorno o afección.

El término "trastornos cognitivos" como es usado aquí se refiere a alteraciones de la cognición, que abarca la percepción, aprendizaje y razonamiento
25 o en otras palabras el proceso fisiológico (mental/neuronal) de selectivamente adquirir, almacenar, y memorizar información.

El término "trastorno por déficit de atención con hiperactividad" (ADHD) como es usado aquí se refiere a un problema con desatención, sobreactividad, impulsividad, o una combinación de estas. Para que estos problemas sean
30 diagnosticados como ADHD, los mismos deben estar fuera del rango normal para el

desarrollo y edad de los niños. El término "trastorno por déficit de atención" (ADD) es también comúnmente usado para el mismo trastorno.

El término "enfermedad de Alzheimer" (AD) como es usado aquí se refiere a una enfermedad neurodegenerativa, progresiva, caracterizada en el cerebro por grupos anormales (placas amiloides) y manojos enredados de fibras (manojos neurofibrilares) compuestos de proteínas perdidas. La edad es el factor de riesgo más importante para la AD; el número de personas con la enfermedad se duplica cada 5 años por encima de 65 años. Tres genes han sido descubiertos que causan una aparición de AD temprana (familiar). Otras mutaciones genéticas que provocan acumulación excesiva de proteína amiloide están asociadas con AD relacionadas con la edad (esporádico). Síntomas de AD incluyen la pérdida de la memoria, deterioro del lenguaje, capacidad deteriorada para mentalmente manipular la información visual, mal juicio, confusión, inquietud, y cambios de humor. Eventualmente la AD destruye la cognición, la personalidad, y la capacidad para funcionar. Los síntomas tempranos de AD, que incluyen el olvido y la pérdida de concentración, se pierden a menudo debido a que se semejan a los signos naturales del envejecimiento.

El término "enfermedad de Parkinson" (PD) como es usado aquí se refiere a un grupo de afecciones llamadas trastornos del sistema motor, las cuales son el resultado de la pérdida de las células del cerebro que producen dopamina. Los cuatro síntomas primarios de la PD son temblor, o temblor en manos, brazos, piernas, mandíbula, y cara; rigidez, o agarrotamiento de los miembros y tronco; bradicinesia, o lentitud de movimiento; e inestabilidad postural, o balance y coordinación deteriorada. Ya que estos síntomas se hacen más pronunciados, los pacientes pueden tener dificultad en caminar, hablar, o completar otras tareas simples. La PD usualmente afecta a las personas mayores de 50 años. Los síntomas tempranos de la PD son sutiles y ocurren gradualmente. En algunas personas la enfermedad progresa más rápidamente que en otras. A medida que la enfermedad progresa, la agitación, o temblor, que afecta a la mayoría de los pacientes PD pueden comenzar a interferir con las actividades diarias. Otros síntomas pueden incluir la depresión y otros cambios emocionales; dificultad en

tragar, masticar, y hablar; problemas urinarios o constipación; problemas en la piel; y disrupciones del sueño.

El término "síndrome de Down" como es usado aquí se refiere a un anormalidad cromosomal, usualmente debido a una copia extra del cromosoma 21.

- 5 Este síndrome, usualmente pero no siempre resulta en retardo mental y otras afecciones. El término "retardo mental" se refiere a una función intelectual general promedio inferior con déficits en el comportamiento adaptivo asociados que ocurren antes de los 18 años.

- 10 El término "deterioro cognitivo leve" como es usado aquí se refiere a un estado transicional de deterioro cognitivo entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer temprana. Se refiere particularmente a un estado clínico de los individuos que tienen deterioro de la memoria pero por otra parte tienen un buen funcionamiento y no cumplen con el criterio clínico para la demencia.

- 15 El término "obesidad" como es usado aquí se refiere a un índice de masa corporal (BMI) que es mayor de 30 kg/m².

- 20 El término "demencia" como es usado aquí se refiere a un grupo de síntomas que incluyen el deterioro progresivo de la función del cerebro. La Sociedad Geriátrica Americana se refiere a la demencia como una afección de decline de las capacidades mentales, especialmente la memoria. La persona tendrá problemas al hacer cosas que el o ella solían ser capaces de hacer, como mantener la chequera, manejar un auto cuidadosamente, o planificar una comida. El o ella a menudo tendrán problemas para encontrar las palabras correctas y pueden confundirse cuando se le dan demasiadas cosas para hacer al mismo tiempo. La persona con demencia puede también cambiar de personalidad, haciéndose
- 25 agresiva, paranoica, o deprimida.

- 30 El término "esquizofrenia" como es usado aquí se refiere a un grupo de trastornos sicóticos caracterizados por alteraciones en el pensamiento, percepción, atención, afecto, comportamiento, y comunicación que dura más de 6 meses. Es una enfermedad que hace difícil a una persona expresar la diferencia entre experiencias reales y no reales, pensar lógicamente, tener respuestas emocionales normales para los otros, y comportarse normalmente en situaciones sociales.

El término "ansiedad" como es usado aquí se refiere a un sentimiento de aprensión o miedo. La ansiedad es a menudo acompañada de síntomas físicos, que incluyen tic o temblor, tensión muscular, dolores de cabeza, sudoración, boca reseca, dificultad para tragar y/o dolor abdominal.

- 5 El término "narcolepsia" como es usado aquí se refiere a un trastorno del sueño asociado con somnolencia incontrolable y sueño frecuente durante el día.

- El término "depresión" como es usado aquí se refiere a un alteración del humor y está caracterizado por una pérdida de interés o satisfacción en las actividades normales diarias. Las personas que están deprimidas pueden sentirse
- 10 "con el ánimo decaído" durante semanas, meses, o incluso años. Algunos de los siguientes síntomas pueden ser síntomas de depresión: tristeza persistente, ansiedad, o "falta" de ánimo; sentimientos de desesperanza, pesimismo; sentimientos de culpa, falta de valor, impotencia; pérdida de interés o placer en aficiones y actividades que fueron una vez disfrutadas, incluyendo el sexo; energía
- 15 disminuida, fatiga, ser "más lento"; dificultad para concentrarse, recordar, tomar decisiones; insomnio, despertarse temprano en la mañana, o quedarse dormido; apetito y/o pérdida de peso o comer demasiado y ganancia de peso; pensamientos de muerte o suicidio; intentos de suicidio; inquietud, irritabilidad; síntomas físicos persistentes que no responden al tratamiento, tal como dolores de cabeza,
- 20 trastornos digestivos, y dolor crónico.

- El término "epilepsia" como es usado aquí se refiere a un trastorno del cerebro en el cual grupos de células nerviosas, o neuronas, en el cerebro algunas veces señalan anormalmente. En epilepsia, el patrón normal de actividad neuronal se perturba, provocando sensaciones, emociones, y comportamiento extraños o
- 25 algunas veces convulsiones, espasmos musculares, y pérdida de la conciencia. La epilepsia es un trastorno con muchas causas posibles. Cualquier cosa que perturbe el patrón normal de actividad neuronal - desde la enfermedad al daño cerebral al desarrollo cerebral anormal - puede conducir a ataques. La epilepsia puede desarrollarse debido a una anomalía en el cableado del cerebro, un desbalance
- 30 de las sustancias químicas de señalización nerviosa llamados neurotransmisores, o alguna combinación de estos factores. El tener un ataque no necesariamente

82

significa que una persona tenga epilepsia. Solamente cuando una persona ha tenido dos o más ataques el o ella se considera que tiene epilepsia.

El término "ataque" como es usado aquí se refiere a una alteración transitoria del comportamiento debido a la descarga rítmica, sincrónica y trastornada, de poblaciones de neuronas cerebrales.

El término "migraña" como es usado aquí significa un trastorno caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza que varían ampliamente en intensidad, frecuencia y duración. El dolor de un dolor de cabeza de migraña es a menudo descrito como un dolor vibrante o pulsante intenso en un área de la cabeza. Es a menudo acompañado por sensibilidad extrema a la luz y al sonido, náusea y vómito. Algunos individuos pueden predecir la aparición de una migraña ya que la misma es precedida por un "aura," alteraciones visuales que aparecen como luces centellantes, líneas en zig-zag o una pérdida temporal de la visión. Las personas con migraña tienden a tener ataques recurrentes detonados por falta de comida o sueño, exposición a la luz o irregularidades hormonales (solamente en mujeres). La ansiedad, estrés, o relajación después del estrés pueden también ser detonadores. Durante muchos años, los científicos creyeron que las migrañas estaban vinculadas a la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos en la cabeza. Los investigadores creen ahora que la migraña es provocada por anomalías heredadas en genes que controlan las actividades de ciertas poblaciones celulares en el cerebro. La Sociedad del Dolor de Cabeza Internacional (IHS, 1988) clasifica la migraña con aura (migraña clásica) y migraña sin aura (migraña común) como los mayores tipos de migraña.

El término "esclerosis múltiple" (MS) como es usado aquí es una enfermedad crónica del sistema nervioso central en la cual la destrucción gradual de mielina ocurre en parches a todo lo largo del cerebro o la médula espinal o ambos, interfiriendo con las vías nerviosas. Mientras más y más nervios son afectados, un paciente experimenta una interferencia progresiva con funciones que son controladas por el sistema nervioso tal como la visión, hablar, caminar, escribir y la memoria.

La actividad en cualquiera de las indicaciones antes mencionadas puede por supuesto ser determinada llevando a cabo ensayos clínicos adecuados de una manera conocida por una persona versada en el arte relacionado para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos generales.

- 5 Para tratar las enfermedades, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados en una dosis diaria efectiva y administrada en forma de una composición farmacéutica.

- 10 Por lo tanto, otra realización de la presente invención concierne a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 Para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, uno o más de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es íntimamente mezclado con un diluyente o portador farmacéutico de acuerdo a técnicas de composición farmacéuticas convencionales conocidas por el practicante experto.

Diluyentes y portadores adecuados pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada, por ejemplo, oral, rectal, parenteral o intranasal.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, ser administradas oralmente, parenteralmente, es decir, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente, intratecalmente, por inhalación o intranasalmente.

- 25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas y pueden, por ejemplo, estar en forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

- 30 Para este fin el ingrediente activo puede ser mezclado con un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener también un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o

gelatina, un desintegrante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente saborizante tal como menta o metil salicilato.

- 5 La invención también contempla composiciones que pueden liberar la sustancia activa de una manera controlada. Las composiciones farmacéuticas que pueden ser usadas para la administración parenteral están en formas convencionales tal como suspensiones o soluciones aceitosas o acuosas generalmente contenidas en ampulas, jeringuillas desechables, viales de vidrio o
- 10 plástico o recipientes de infusión.

- Además del ingrediente activo, estas suspensiones o soluciones pueden opcionalmente contener también un diluyente estéril tal como agua para inyección, una solución salina fisiológica, aceites, polietileno glicoles, glicerina, propileno glicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos tal como bencil alcohol,
- 15 antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelatantes tal como el ácido etileno diamina tetra acético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tal como cloruro de sodio o dextrosa.

- Estas formas farmacéuticas son preparadas usando métodos los cuales son
- 20 rutinariamente usados por los farmacéuticos.

- La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede caer dentro de un amplio rango de concentraciones y depende de una variedad de factores tal como el sexo, edad, peso y condición médica del paciente, así como del método de administración. De esta manera la cantidad del compuesto de fórmula (I)
- 25 en composiciones para la administración oral es al menos 0.5 % en peso y puede ser hasta 80 % en peso con respecto al peso total de la composición.

 Para las composiciones orales preferidas, la dosificación diaria está en el rango de 3 a 3000 miligramos (mg) de los compuestos de fórmula (I).

- En composiciones para la administración parenteral, la cantidad del
- 30 compuesto de fórmula (I) presente es al menos 0.5 % en peso y puede ser hasta 33 % en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones

85

parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el rango de 3 mg a 3000 mg de los compuestos de fórmula (I).

La dosis diaria puede caer dentro de un amplio rango de unidades de dosificación del compuesto de fórmula (I) y está generalmente en el rango de 3 a 3000 mg. Sin embargo, debe ser entendido que las dosis específicas pueden ser adaptadas a casos particulares dependiendo de los requerimientos individuales, a discreción del médico.

Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compuestos cubiertos por la fórmula (I) pueden ser sintetizados. Los mismos son proporcionados con propósitos ilustrativos solamente y no se pretende, ni deben ser interpretados, como limitantes de la invención de ninguna manera. Aquellos versados en el arte apreciarán que variaciones y modificaciones de rutina de los siguientes ejemplos pueden ser hechas sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

Los espectros NMR son registrados en un Espectrómetro BRUKER AVANCE 400 NMR ajustado con una estación de trabajo Linux corriendo el programa XWIN NMR 3.5 y un cabezal de sonda 5 mm $^1\text{H}/\text{BB}$ inverso, o BRUKER DRX 400 NMR ajustado con un SG Fuel corriendo el programa XWIN NMR 2.6 y un cabezal de sonda triple 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ de geometría inversa. El compuesto es estudiado en solución de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo) a una temperatura de sonda de 313 K o 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento es fijado en la señal de deuterio de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo). Las desviaciones químicas son dadas en ppm a campo bajo a partir del TMS (tetrametilsilano) tomado como estándar interno.

Los análisis HPLC son realizados usando uno de los siguientes sistemas:

- un sistema HPLC serie Agilent 1100 montado con una columna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm , 250 X 4.6 mm. El gradiente corre desde 100 % solvente A (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (5/95/0.001, v/v/v)) a 100 % solvente B (acetonitrilo, agua, ácido fosfórico (95/5/0.001, v/v/v)) en 6 min con una retención en 100 % B de 4 min. La tasa de flujo es fijada a 2.5 ml/min. La cromatografía es llevada a cabo a 35°C.

- un sistema HPLC serie HP 1090 montado con una columna HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4.6 mm. El gradiente corre desde 100 % solvente A (metanol, agua, ácido fosfórico (15/85/0.001M, v/v/M)) a 100 % solvente B (metanol, agua, ácido fosfórico (85/15/0.001 M, v/v/M)) en 10 min con una retención en 100 % B de 10 min. La tasa de flujo es fijada a 1 ml/min. La cromatografía es llevada a cabo a 40°C.

Las mediciones por espectrometría de masas en modo LC/MS son realizadas como sigue:

Condiciones HPLC

- 10 Los análisis son realizados usando un Sistema HPLC WATERS Alliance montado con una columna INERTSIL ODS 3, DP 5 µm, 250 X 4.6 mm.

El gradiente corre desde 100 % solvente A (acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético (10/90/0.1, v/v/v)) a 100 % solvente B (acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético (90/10/0.1, v/v/v)) en 7 min con una retención en 100 % B de 4 min.

- 15 La tasa de flujo es fijada a 2.5 ml/min y una división de 1/25 es usada justo antes de la fuente API.

Condiciones MS

- 20 Las muestras son disueltas en acetonitrilo/agua, 70/30, v/v a la concentración de alrededor de 250 µg/ml. Los espectros API (+ o -) son realizados usando un FINNIGAN LCQ espectrómetro de masas de trampa de iones. La fuente APCI operó a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente ESI operó a 3.5 kV y el calentador capilar a 210°C.

- 25 Las mediciones por espectrometría de masas en modo DIP/EI son realizadas como sigue: las muestras son vaporizadas por calentamiento de la sonda desde 50°C a 250°C en 5 min. Los espectros EI (Impacto de Electrones) son registrados usando un espectrómetro de masas con cuadrupolos en tándem FINNIGAN TSQ 700. La temperatura de la fuente es fijada a 150°C.

- 30 Las mediciones por espectrometría de masas en un espectrómetro de masas con cuadrupolos en tándem TSQ 700 (Finnigan MAT) en modo GC/MS son realizadas con un cromatógrafo de gas modelo 3400 (Varian) ajustado con un inyector split/splitless y una columna de sílice fusionada DB-5MS (15 m x 0.25 mm

I.D., 1 μ m) de J&W Scientific. El helio (pureza 99.999 %) es usado como gas portador. El inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia operan a 290 y 250°C, respectivamente. La muestra (1 μ l) es inyectada en modo splitless y la temperatura del horno es programada como sigue: 50°C durante 5 min., aumentando hasta 280°C (23°C/min) y manteniéndose durante 10 min. El espectrómetro TSQ 700 opera en modo impacto de electrones (EI) o ionización química (CI/CH₄) (rango de masa 33 - 800, tiempo de exploración 1.00 seg). La temperatura de la fuente es fijada a 150°C.

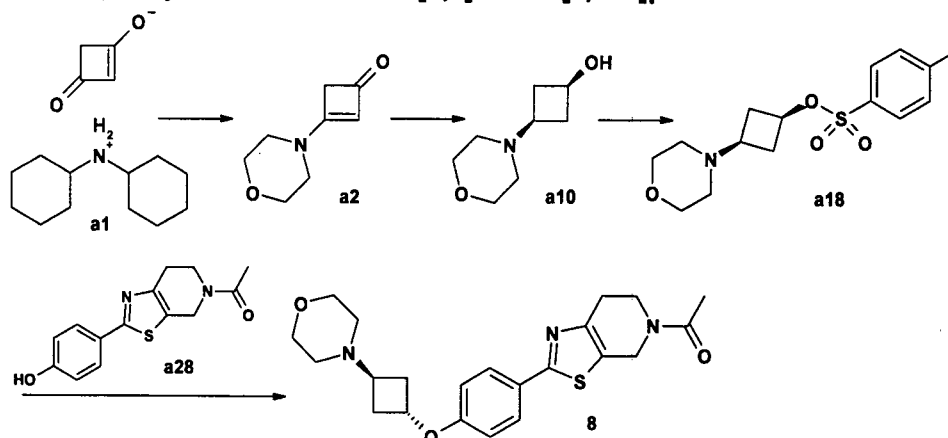
La rotación específica es registrada en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación es registrado a 25°C en soluciones en metanol 1 %, a 589 nm.

Los puntos de fusión son determinados en un fusionómetro tipo Büchi 535 ó 545 Tottoli, y no son corregidos, o por la temperatura de encendido en un Perkin Elmer DSC 7.

Las separaciones cromatográficas preparativas son realizadas en silicagel 60 Merck, tamaño de partícula 15-40 μ m, referencia 1.15111.9025, usando columnas de compresión axial Novasep (80 mm i.d.), tasas de flujo entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de silicagel y mezclas solventes como las descritas en los procedimientos individuales.

Las separaciones cromatográficas quirales preparativas son realizadas en una columna DAICEL Chiralpak AD 20 μ m, 100*500 mm usando un instrumento construido en casa con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C₅ a C₈ lineales, ramificados o cíclicos a $\pm$ 350 ml/min. Las mezclas solventes como las descritas en los procedimientos individuales.

Ejemplo 1. Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina 8.



5 1.1 Síntesis de 3-morfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona **a2**.

Ácido trifluoroacético (0.924 ml, 12.43 mmol, 1.1 eq) es añadido durante 10 minutos a una suspensión agitada de N-ciclohexilciclohexanaminio 3-oxociclobut-1-en-1-olato **a1** (3 g, 11.30 mmol, 1 eq) en dioxano (15 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, la suspensión resultante es filtrada y lavada con dioxano 10 (3 ml). El filtrado es luego agitado a temperatura ambiente y tratado gota a gota con morfolina (1.29 ml, 14.69 mmol, 1.3 eq) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20°C a través de toda la adición (20 minutos) con un baño de agua. La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. El dioxano es luego eliminado a presión reducida. El aceite resultante (2.4 g) es purificado por 15 cromatografía sobre gel de sílice, (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 98:1.8:0.2 luego 97:2.7:0.3) para proporcionar 1.1 g de 3-morfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona **a2**.

Rendimiento: 64 %.

LC-MS (MH⁺) : 154.

20 Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a3	3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 195
a4	3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 188
a5	3-pirrolidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 138
a6	3-azepan-1-ilciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 166
a7	3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 181
a8	3-tiomorfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺):170
a9	3-piperidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.47 (s, 1 H), 3.22 (m, 4 H), 2.95 (s, 2 H), 1.53 (m, 6 H)
a70	3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 221
a71	3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 181
a72	3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona	LC-MS (MH ⁺): 152

1.2 Síntesis de cis-3-morfolin-4-ilciclobutanol **a10**.

Una solución de 3-morfolin-4-ilciclobut-2-en-1-ona **a2** (1.1 g, 7.18 mmol, 1 eq) en etanol (18 ml) es tratada con porciones de borohidruro de sodio (0.951 g, 25.13 mmol, 3.5 eq). Al final de la adición, la mezcla es agitada a 50°C durante 12 h, enfriada hasta 20°C y tratada con acetona (2.3 ml). Los solventes son eliminados a presión reducida para dejar un sólido amarillo que es luego tomado en diclorometano. Esta capa orgánica es filtrada sobre celita y concentrada a presión reducida para proporcionar 1.5 g de cis-3-morfolin-4-ilciclobutanol **a10** como un

aceite amarillo el cual es directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 158.

5 Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a11	cis-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 199
a12	cis-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 192
a13	cis-3-pirrolidin-1-ilciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 142
a14	cis-3-azepan-1-ilciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 170
a15	cis-3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 185
a16	cis-3-tiomorfolin-4-ilciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 174
a17	cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 3.81 (m, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.06 (m, 4 H), 1.69 (m, 2 H), 1.43 (m, 4 H), 1.29 (bs, 2 H)
a73	cis-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 225
a74	cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 185
a75	cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol	LC-MS (MH ⁺): 156

1.3 Síntesis de cis-3-morfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a18**.

Una solución de cis-3-morfolin-4-ilciclobutanol **a10** (1.5 g, 9.54 mmol, 1.0 eq) y *N*-metilimidazol (0.84 ml, 10.50 mmol, 1.1 eq) en etil acetato (15 ml) es tratada con *p*-toluenosulfonil cloruro (2.0 g, 10.50 mmol, 1.1 eq). La mezcla es agitada a 20°C durante 1 h. La mezcla es lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío para proporcionar 2.6 g de aceite amarillo. Este aceite es purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 100:0 a 90:10) para producir 0.61 g de cis-3-morfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a18** como un aceite naranja.

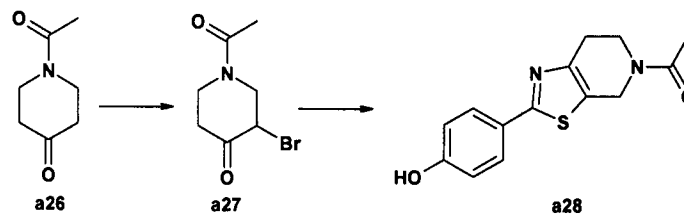
Rendimiento: 21 %.

LC-MS (MH⁺): 312.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a19	cis-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 353
a20	cis-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 346
a21	cis-3-pirrolidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 296
a22	cis-3-azepan-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 324
a23	cis-3-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 339
a24	cis-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 328
a25	cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 310
a76	cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil 4-metilbencenosulfonato	LC-MS (MH ⁺): 310

1.4 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a28**.



1.4.1 Síntesis de 1-acetil-3-bromopiperidin-4-ona **a27**.

5 Una solución de bromo (12.24 g, 76.60 mmol, 1.1 eq) en cloroformo (10 ml) es añadida gota a gota a una solución de 1-acetilpiperidin-4-ona **a26** (9.83 g, 69.63 mmol, 1 eq) en cloroformo (160 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta 20°C. El sólido blanco que se forma es filtrado y lavado con agua para dar 14.9 g de 1-acetil-3-bromopiperidin-4-ona **a27**.

10 Rendimiento: 97 %.

GC-MS (M^{++}): 219/221.

1.4.2 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a28**.

15 Una solución de 1-acetil-3-bromopiperidin-4-ona **a27** (14.37 g, 65.27 mmol, 1 eq) en isopropanol (220 ml) es tratada con 4-hidroxibencenocarbotoamida (10 g, 65.27 mmol, 1 eq) y la mezcla es agitada a 60°C durante 2 horas. La mezcla es luego concentrada a presión reducida. El producto crudo es tomado en diclorometano-metanol (90:10) y lavado con agua. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. El residuo es purificado sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 90:10). El producto es tomado con una mezcla 1:1 de etil acetato y agua y el sólido obtenido es filtrado y secado para proporcionar 4.61 g de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a28** como un sólido blanco.

Rendimiento: 26 %.

25 ^1H NMR (DMSO): δ 9.97 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.72 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 2.11 (m, 3 H).

Tert-butil 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato **a29** puede ser sintetizado de acuerdo con el mismo método.

LC-MS (MH⁺): 333.

1.5 Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **8**.

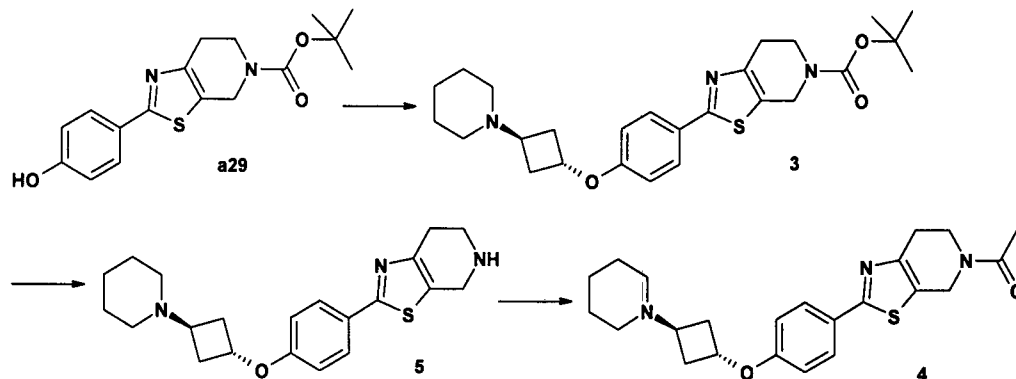
Una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a28** (0.404 g, 1.47 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilacetamida seca (6 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 72 mg, 1.8 mmol, 1.1 eq) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, cis-3-morfolin-4-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a18** (0.51 g, 1.64 mmol, 1 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 70°C durante la noche. La mezcla es vertida sobre una solución de cloruro de sodio saturada acuosa y extraída con etil acetato. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: etil acetato/metanol 90:10) para proporcionar 0.175 g de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **8** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 29 %.

LC-MS (MH⁺) : 414.

Los compuestos **4**, **12**, **13**, **14**, **19**, **20** y **22** pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 2. Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina 4.



5 2.1 Síntesis de tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato 3.

Hidruro de sodio 60 % (89 mg, 2.22 mmol, 2 eq) es añadido a una solución de tert-butil 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato **a29** (370 mg, 1.11 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) a 0°C. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos luego cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (344 mg, 1.11 mmol, 1 eq) es añadido y la mezcla es calentada a 80°C. Después de 3 días, hidruro de sodio (135 mg, 3.33 mmol, 3 eq) y cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (525 mg, 1.66 mmol, 1.5 eq) son añadidos y la mezcla es calentada a 80°C durante 4 días más. La mezcla es luego concentrada hasta secarse. El residuo es disuelto en etil acetato y lavado con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase acuosa es extraída con etil acetato, las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para dar 618 mg de un sólido crudo que es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: etil acetato 100 %) para proporcionar 335 mg de tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato **3** como un sólido naranja.

Rendimiento: 64 %.

LC-MS (MH⁺): 470.

2.2 Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5**.

Ácido trifluoroacético (1.5 ml) es añadido a una solución de tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato **3** (280 mg, 0.59 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 ml) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla es concentrada hasta secarse. El residuo es disuelto en agua, llevado a pH 9 con una solución saturada de carbonato de potasio y extraído dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para proporcionar 180 mg de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** como un sólido naranja.

Rendimiento: 83 %.

LC-MS (MH⁺): 370.

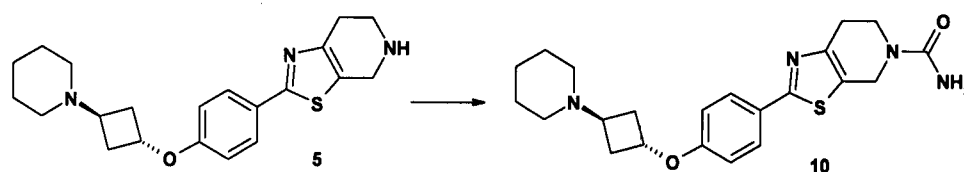
2.3 Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **4**.

Trietilamina (91 µl, 0.65 mmol, 1.52 eq) y acetil cloruro (41 mg, 0.52 mmol, 1.2 eq) son añadidos a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (160 mg, 0.43 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla es agitada 3 h a 20°C. Diclorometano es añadido y la capa orgánica es sucesivamente lavada con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y con salmuera. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para proporcionar 176 mg de un sólido amarillo. La mezcla cruda es purificada por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 96:4:0.4) para proporcionar 95 mg de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **4** como un sólido blanco.

Rendimiento: 54 %.

LC-MS (MH⁺): 412.

Ejemplo 3. Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida 10.



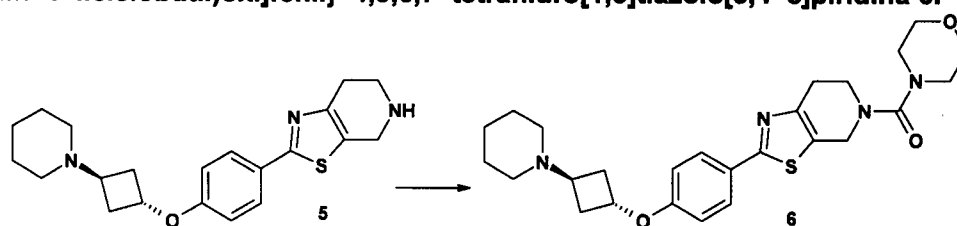
Una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (1.0 g, 2.7 mmol, 1 eq) en diclorometano (32 ml) es tratada con trimetilsililisocianato (400 µl, 2.9 mmol, 1.1 eq). La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente, apagada con agua y extraída con diclorometano. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, concentrada a presión reducida y purificada por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 96:4:1) para proporcionar 410 mg de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida **10** como un sólido blanco.

Rendimiento: 36 %.

LC-MS(MH⁺): 413.

N-etil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida **21** puede ser sintetizada de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 4. Síntesis de 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina 6.



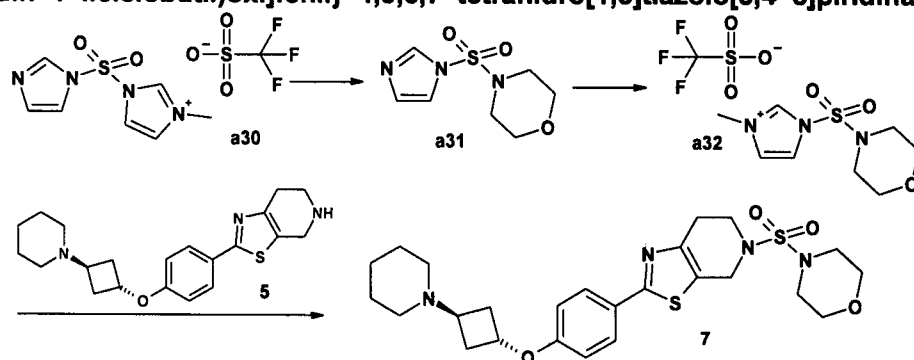
Trifosgeno (0.064 g, 0.225 mmol, 0.37 eq) es añadido a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-

c]piridina **5** (0.225 g, 0.61 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla es agitada 1 h a temperatura ambiente, enfriada hasta 0°C, luego morfolina (0.053 ml, 0.61 mmol, 1 eq) y trietilamina (0.085 ml, 0.61 mmol, 1 eq) son añadidas. La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente y lavada dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol/amoniaco 95:5:0.5) para producir 0.135 g de 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **6** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 46 %.

LC-MS (MH⁺): 483.

Ejemplo 5. Síntesis de 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **7.**



5.1 Síntesis de 4-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)morfolina **a31**.

Morfolina (0.35 g, 3.92 mmol, 1 eq) es añadida a una solución de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo trifluorometanosulfonato **a30** (1.7 g, 4.7 mmol, 1.2 eq) (obtenida como es descrito en J. Org. Chem. 2003, 68, 115-199) en acetonitrilo (70 ml) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. El solvente es eliminado a presión reducida para llevar a un residuo el cual es luego diluido con etil acetato y lavado dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica es luego secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por

cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1) para producir 0.49 g de 4-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)morfolina **a31**.

Rendimiento: 48 %.

LC-MS (MH⁺): 218.

- 5 5.2 Síntesis de 3-metil-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato **a32**.

Metil trifluorometanosulfonato (0.25 ml, 2.2 mmol, 1 eq) es añadido gota a gota a una suspensión agitada de 4-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)morfolina **a31** (0.48 g, 2.2 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La
10 mezcla es agitada durante 2 horas a 0°C, la suspensión resultante es filtrada y lavada con diclorometano para proporcionar 0.6 g de 3-metil-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato **a32** como un sólido blanco el cual es directamente usado en el próximo paso sin ninguna purificación.

Rendimiento: 73 %.

- 15 LC-MS (MH⁺): 382.

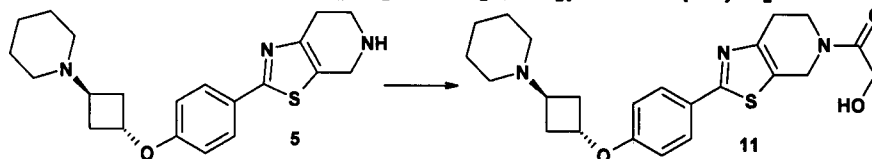
5.3 Síntesis de 5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **7**.

3-metil-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato **a32** (0.595 g, 1.56 mmol, 1.2 eq) es añadido a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.48 g, 1.3 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. El solvente es eliminado a presión reducida para dar un residuo el cual es luego diluido con etil acetato y lavado dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica es luego
20 secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol 97:3) para producir 0.16 g de 5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **7** como un sólido amarillo.

- 30 Rendimiento: 24 %.

LC-MS (MH⁺): 519.

Ejemplo 6. Síntesis de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol **11.**



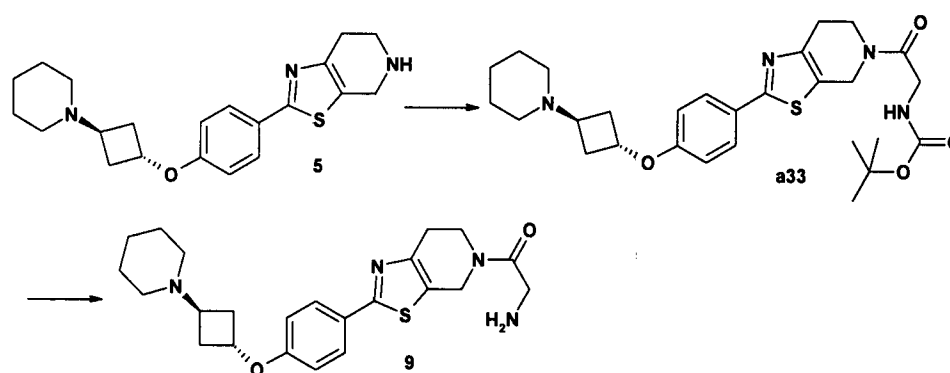
Una solución de 2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (1.2 g, 3.2 mmol, 1 eq), en diclorometano (18 ml) es tratada con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (2.2 g, 11.4 mmol, 3.5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (0.9 g, 6.5 mmol, 2.0 eq) y N,N-dimetilaminopiridina (0.4 g, 3.2 mmol, 1.0 eq). La mezcla es agitada 30 minutos a temperatura ambiente y ácido glicólico (300 mg, 3.9 mmol, 1.2 eq) es añadido. La mezcla resultante es agitada durante la noche a temperatura ambiente, apagada con una solución de cloruro de hidrógeno acuosa 0.5 N y extraída con diclorometano. La capa orgánica es lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta secarse. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 96:4:0.4) para proporcionar 415 mg de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol **11** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 30 %.

LC-MS (MH⁺): 428.

Los compuestos **41**, **42**, **53**, **60**, **63** y **65** pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 7. Síntesis de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina 9.



5

7.1 Síntesis de tert-butil {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}carbamato **a33**.

Una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) en diclorometano
 10 (8 ml) es tratada con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (0.9 g, 4.9 mmol, 3.5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (380 mg, 2.8 mmol, 2.0 eq) y 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (175 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq). La mezcla es agitada 10 minutos a 0°C y N-(tert-butoxicarbonil)glicina (270 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq) es añadida. La mezcla resultante es agitada durante la noche a temperatura ambiente,
 15 luego apagada con una solución de cloruro de hidrógeno acuosa 0.5 N y extraída con diclorometano. La capa orgánica es lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta secarse para proporcionar tert-butil {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}carbamato **a33**,
 20 el cual es usado en el próximo paso sin purificación adicional.

LC-MS(MH⁺): 527.

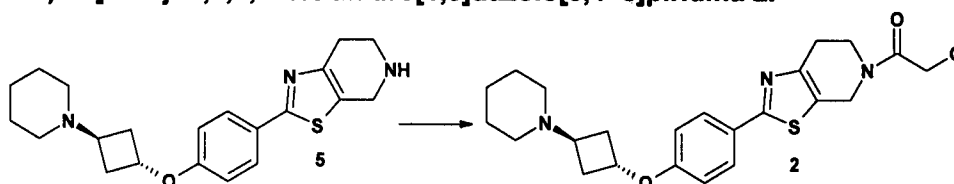
7.2 Síntesis de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina **9**.

Ácido trifluoroacético (3.0 ml, 4.5 mmol, 30 eq) es añadido gota a gota a 0°C a una solución de tert-butil {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}carbamato **a33** (7.4 g, 1.4 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (18 ml) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada con una solución de carbonato de potasio saturada acuosa y extraída con diclorometano. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta secarse. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 94:6) para proporcionar 59 mg de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina **9** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 10 %.

LC-MS(MH⁺): 427.

Ejemplo 8. Síntesis de 5-(metoxiacetil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **2.**



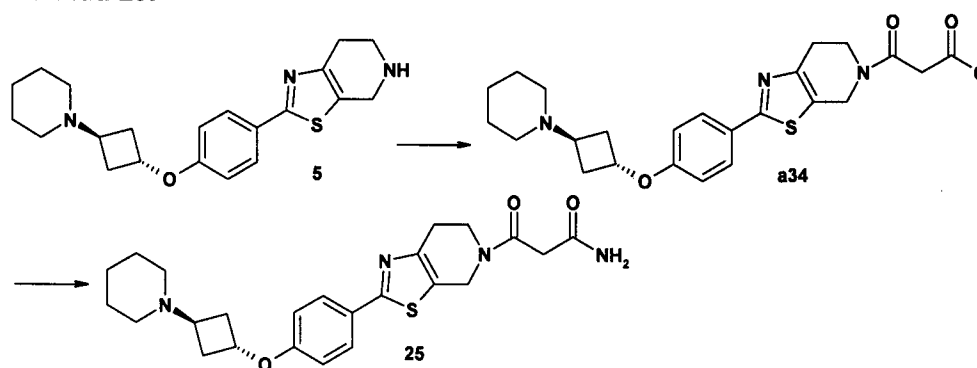
Metoxiacetil cloruro (0.066 ml, 0.61 mmol, 1 eq) es añadido a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.225 g, 0.61 mmol, 1 eq) y trietilamina (0.085 ml, 0.61 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente luego lavada dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 97:3) para producir 0.152

g de 5-(metoxiacetil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **2** como un sólido blanco.

Rendimiento: 56 %.

LC-MS (MH⁺): 442.

5 **Ejemplo 9. Síntesis de 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida **25**.**



10 9.1 Síntesis de metil 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanoato **a34**.

Metil-3-cloro-3-oxopropionato (0.44 g, 3.2 mmol, 1.2 eq) es añadido a una suspensión de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (1 g, 2.7 mmol, 1 eq) y trietilamina (0.75 ml, 5.4 mmol, 2 eq) en diclorometano (30 ml). La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente, sucesivamente lavada con agua y con salmuera. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para producir 1.26 g de metil 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanoato **a34** el cual es directamente usado en el próximo paso sin ninguna purificación.

Rendimiento: > 95 %.

LC-MS (MH⁺): 470.

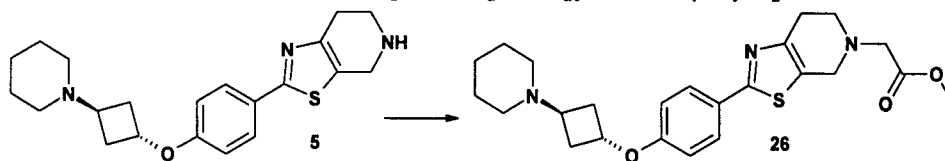
9.2 Síntesis de 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida **25**.

Una solución de amoniaco 7 N en metanol (25 ml) es añadida a una solución de metil 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanoato **a34** (1.1 g, 2.34 mmol, 1 eq) en metanol (20 ml) y la mezcla es agitada durante 48 h a 70°C en un recipiente sellado. El solvente es eliminado a presión reducida para dar un residuo el cual es luego diluido con diclorometano y lavado dos veces con agua. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98:2:0.2) para producir 0.189 g de 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida **25** como un sólido beige.

Rendimiento: 18 %.

LC-MS (MH⁺): 455.

Ejemplo 10. Síntesis de metil [2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato **26.**

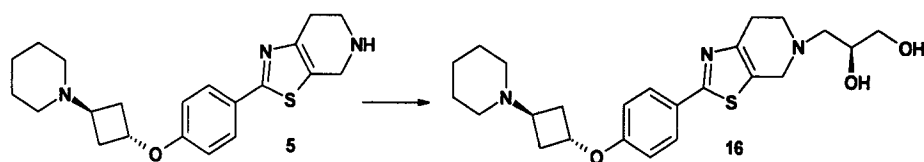


Metil bromoacetato (460 µl, 4.9 mmol, 1.2 eq) es añadido a una mezcla de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (1.5 g, 4.1 mmol, 1.0 eq), fosfato de potasio (2.7 g, 12.7 mmol, 2.6 eq) y yoduro de sodio (189 mg, 1.3 mmol, 0.3 eq) en dimetilformamida/acetonitrilo (2:1 v/v, 60 ml). La mezcla es agitada a 40°C durante 1 hora, luego agua es añadida. La mezcla de reacción es extraída con diclorometano. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta secarse. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol/amoniaco 96:4) para proporcionar 540 mg de metil [2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato **26** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 30 %.

LC-MS(MH⁺): 442.

Ejemplo 11. Síntesis de (2S)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol 16.



(2R)-3-cloropropano-1,2-diol (0.28 g, 2.53 mmol, 1.2 eq) es añadido a una suspensión de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.78 g, 2.11 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (0.58 g, 4.22 mmol, 2 eq) en acetonitrilo (35 ml) con una cantidad catalítica de yoduro de sodio. La mezcla es agitada durante 54 h bajo reflujo. El solvente es eliminado a presión reducida y el residuo es diluido con etil acetato. Esta capa orgánica es lavada dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 a 95:5:0.5) para producir 0.197 g de (2S)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol **16** como un sólido beige.

Rendimiento: 21 %.

LC-MS (MH⁺): 444.

Cromatografía quiral (Chiralcel OD-H, iso-hexano/n-propanol/dietilamina 50:50:0.1): t_R= 5'49 (ee: 94.8 %).

Los compuestos **15** y **17** pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método usando 3-cloropropano-1,2-diol y (2S)-3-cloropropano-1,2-diol respectivamente como reactivo.

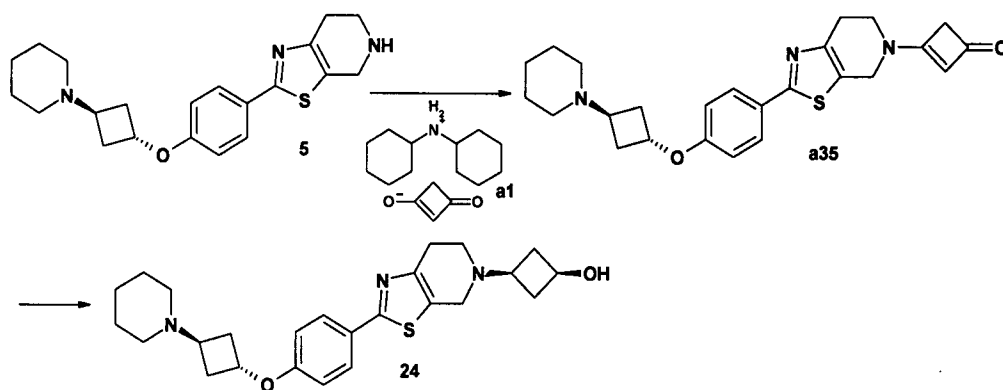
Cromatografía quiral para el compuesto **17** (Chiralcel OD-H, iso-hexano/n-propanol/dietilamina 50:50:0.1): t_R= 4'85 (ee: 94 %).

105

El compuesto **18** puede ser sintetizado usando 2-bromoacetamida. El compuesto **37** puede ser sintetizado usando 2-bromoetanol.

Ejemplo 12. Síntesis de cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol **24.**

5



12.1 Síntesis de 3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-2-en-1-ona **a35.**

10

Ácido trifluoroacético (0.22 ml, 2.97 mmol, 1.1 eq) es añadido a una suspensión agitada de N-ciclohexilciclohexanaminio 3-oxociclobut-1-en-1-olato **a1** (0.71 g, 2.7 mmol, 1 eq) y 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (1.0 g, 2.7 mmol, 1 eq) en dioxano (40 ml). La mezcla de reacción es agitada durante la noche a 20°C. El solvente es luego eliminado a presión reducida, el residuo es tomado con etil acetato y la capa orgánica es lavada dos veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío para producir 1.25 g de 3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-2-en-1-ona **a35** el cual es directamente usado en el próximo paso sin ninguna purificación.

20

Rendimiento: > 95 %.

LC-MS (MH⁺): 436.

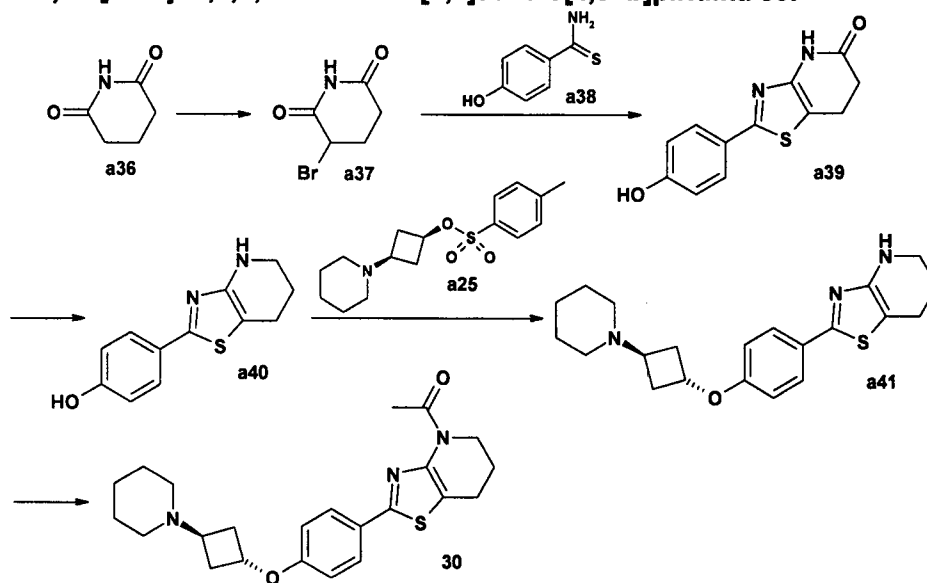
12.2 Síntesis de cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol **24**.

Una solución de 3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-2-en-1-ona **a35** (1.2 g, 2.75 mmol, 1 eq) en etanol (35 ml) es tratada con porciones de borohidruro de sodio (0.52 g, 13.77 mmol, 3.5 eq). Al final de la adición, la mezcla es agitada durante la noche a 70°C. El solvente es eliminado a presión reducida, luego el residuo es diluido con diclorometano. Esta capa orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/heptano/metanol/amoniaco 48.5:48.5:3:0.3) para proporcionar 0.271 g de cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol **24** como un sólido beige.

Rendimiento: 22 %.

LC-MS (MH⁺): 440.

Ejemplo 13. Síntesis de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **30.**



13.1 Síntesis de 3-bromopiperidina-2,6-diona **a37**

Bromo (4.5 ml, 87.8 mmol) es añadido a una suspensión de piperidina-2,6-diona **a36** (10.2 g, 50.3 mmol) suspendida en cloroformo (20 ml) y la mezcla es agitada en un recipiente cerrado durante 90 minutos a una temperatura del baño de 110°C. Después de enfriar, el recipiente es abierto y la agitación se continúa hasta que no escapa más bromuro de hidrógeno. La mezcla de reacción es evaporada al vacío. El residuo es disuelto en etanol y evaporado para proporcionar 17.1 g de 3-bromopiperidina-2,6-diona **a37** como cristales blancos.

Rendimiento: 99 %.

LC-MS (MH⁺): 193.

13.2 Síntesis de 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona **a39**.

Una mezcla de 4-hidroxitobenzamida **a38** (50.0 g, 0.33 mmol, 1 eq) y 3-bromopiperidina-2,6-diona **a37** (69.0 g, 0.36 mmol, 1.1 eq) en 2-propanol (500 ml) es calentada bajo reflujo durante 2 h. El sólido es disuelto al llegar a *circa* de 60°C antes que el producto comience a precipitarse. La suspensión amarilla resultante es enfriada hasta 20°C, lentamente filtrada, y lavada con 2-propanol fresco (2 x 100 ml). El producto crudo (70.5 g) es tomado con 2:1 etanol/agua (3.7 l) a 70°C. La impureza remanente no disuelta es filtrada. El filtrado es calentado a reflujo durante 30 minutos, luego la solución clara se dejó fluir lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche mientras se agitaba. Los cristales arenosos son recogidos, se vuelven a hacer una lechada en etanol (200 ml) durante 1 hora, luego se vuelven a aislar y se secan *al vacío* a 50–80°C para proporcionar 38.7 g de 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona **a39** como un polvo verde-amarillo pálido.

Rendimiento: 48 %.

¹H NMR (DMSO) δ 10.62 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2 H).

13.3 Síntesis de 2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a40**.

Una suspensión de 2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5(4H)-ona **a39** (23.9g, 97 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) es enfriada hasta 0-5°C bajo nitrógeno. Complejo sulfuro dimetil - borano (22.8 g, 28.5 ml, 300 mmol) es añadido gota a gota durante *circa* 30 minutos a 4-6°C, seguido por una línea de lavado de tetrahidrofurano (2 x 50mL). Se nota una evolución de gas y una exoterma moderada durante las etapas tempranas del paso. Después de agitar a 5°C durante otra hora, la preparación se dejó calentar hasta 20-25°C durante la noche. La reacción es luego apagada añadiendo metanol (250 ml) cuidadosamente a <10°C (NB exoterma y evolución de gas). La solución resultante es concentrada por destilación a presión atmosférica (740 ml del solvente eliminado). Metanol (500 ml) es cargado y la operación es reanudada hasta que 260 ml adicionales del destilado hayan sido recogidos. La solución residual turbia es enfriada lentamente hasta 0-5°C y los cristales amarillos pálidos que se forman son filtrados, lavados con metanol (2 x 20ml), y secados al vacío a 50°C para proporcionar 9.1 g de 2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a40** como un polvo amarillo.

Rendimiento: 40 %.

¹H NMR (DMSO) δ 9.88 (s, 1 H), 7.6 (d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 5.69 (s, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.69 (t, 2 H), 1.86 (m, 2 H).

13.4 Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a41**.

Una solución de 2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a40** (3 g, 12.9 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilacetamida seca (90 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 0.77 g, 19.35 mmol, 1.5 eq) bajo una atmósfera de argón. Después de 15 minutos, cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (3.19 g, 10.32 mmol, 0.8 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 70°C durante 60 horas. La mezcla es concentrada a presión reducida, diluida con etil acetato y lavada dos veces con agua. La capa orgánica es luego secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión

reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/etanol 100:0 a 80:20) para proporcionar 1.24 g de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a41**.

Rendimiento: 32 %.

5 LC-MS (MH⁺): 370

13.5 Síntesis de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **30**.

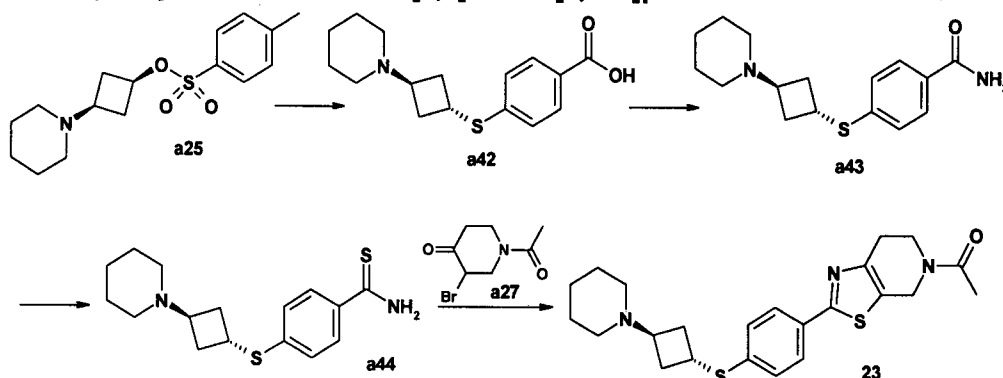
Acetil cloruro (0.049 ml, 0.62 mmol, 1.2 eq) es añadido a una suspensión de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **a41** (0.19 g, 0.51 mmol, 1 eq) y trietilamina (0.086 ml, 0.62 mmol, 1.2 eq) en diclorometano (10 ml). La mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente luego lavada dos veces con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoniaco 95:5:0.5) para producir 0.03 g de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina **30** como un sólido beige.

Rendimiento: 15 %.

LC-MS (MH⁺): 412.

20 2-(benciloxi)-1-[2-(4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanona **a77** puede ser sintetizada de acuerdo con el mismo método (LC-MS (MH⁺): 518).

Ejemplo 14. Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina 23.



5 14.1 Síntesis de ácido 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzoico a42.

Hidruro de sodio (60 % en aceite, 520 mg, 12.9 mmol, 1.0 eq) es añadido a 0°C a una solución de ácido 4-mercaptobenzoico (3.0 g, 12.9 mmol, 1.0 eq) en dimetilformamida (20 ml). Después de 15 minutos, una solución de cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (4.0 g, 12.9 mmol, 1.0 eq) en dimetilformamida (30 ml) es añadido. La mezcla de reacción es agitada durante 6 días a 40°C. Metanol es añadido a temperatura ambiente. La mezcla es concentrada a presión reducida. El sólido naranja resultante es filtrado, enjuagado con etanol y recristalizado a partir de una mezcla etanol/agua para proporcionar 638 mg de una mezcla de ácido 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzoico **a42** como el producto principal y el derivado disulfuro de ácido 4-mercaptobenzoico como un subproducto (relación de ¹H NMR: 5:1). Esta mezcla es directamente usada en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.54 (m, 2 H), 2.33 (m, 4 H), 2.04 (m, 2 H), 1.52 (m, 4 H), 1.40 (m, 2 H).

110

14.2 Síntesis de 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida **a43**.

Amonio bicarbonato (450 mg, 5.7 mmol, 2.6 eq) es añadido a una mezcla de ácido 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzoico **a42** (638 mg, 2.2 mmol, 1.0 eq), di-*tert*-butil dicarbonato (1.2 g, 5.7 mmol, 2.6 eq) y piridina (230 µl, 2.8 mmol, 1.3 eq) en dimetilformamida (6.4 ml). La mezcla de reacción es agitada durante la noche a temperatura ambiente, luego una solución de 10% *n*-propanol en etil acetato (20 ml) es añadida. La mezcla es lavada dos veces con agua. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta secarse para proporcionar 680 mg de una mezcla de 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida **a43** como el producto principal y el derivado disulfuro de 4-mercaptobenzamida como un subproducto (LC-MS ratio: 4:1). Esta mezcla es directamente usada en el siguiente paso.

LC-MS(MH⁺): 442.

14.3 Síntesis de 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencenocarbotoamida **a44**.

2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) (2.6 g, 6.5 mmol, 1.5 eq) es añadido a una mezcla de 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida **a43** (1.2 g, 4.3 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (24 ml). La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, luego el sólido amarillo es filtrado y enjuagado con tetrahidrofurano. El filtrado es concentrado hasta secarse para proporcionar 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencenocarbotoamida cruda **a44** que es directamente usada en el siguiente paso.

LC-MS(MH⁺): 307.

14.4 Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **23**.

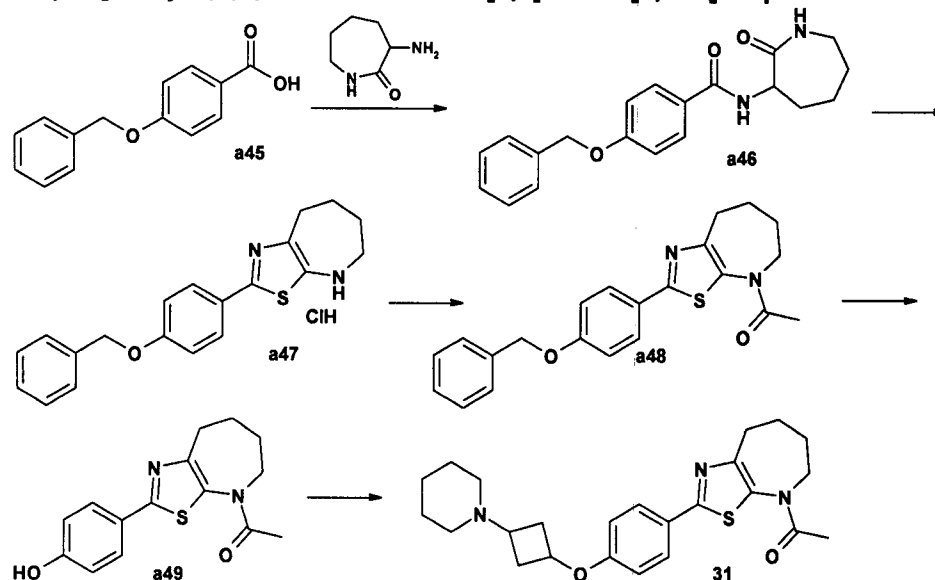
Una solución de 1-acetil-3-bromopiperidin-4-ona **a27** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.1 eq) en isopropanol (25 ml) es tratada con 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencenocarbotoamida **a44** (1.2 g, 4.0 mmol, 1 eq) y la mezcla es agitada a 60°C durante 5 días, luego 1-acetil-3-bromo-piperidin-4-ona sal de

hidrobromuro (2.0 g, 4.0 mmol, 1.0 eq) es añadida. La mezcla es agitada a 60°C durante la noche, luego enfriada hasta temperatura ambiente. Etil acetato es añadido y la mezcla es lavada con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío. El residuo es purificado sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 96:4:1). El producto es triturado con etanol y el sólido obtenido es filtrado y secado para proporcionar 100 mg de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **23** como un sólido beige.

10 Rendimiento (durante 4 pasos): 6 %.

LC-MS(MH⁺): 428.

Ejemplo 15. Síntesis de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **31.**



15

15.1 Síntesis de 4-(benciloxi)-N-(2-oxoazepan-3-il)benzamida **a46**.

Una suspensión de ácido 4-(benciloxi)benzoico **a45** (5.0 g, 21.93 mmol, 1 eq) y N,N-dimetilformamida (0.5 ml) en diclorometano (300 ml) a 0°C es tratada con oxalil cloruro (2.83 ml, 26.32 mmol, 1.2 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y es agitada hasta que la evolución del gas había cesado. La

20

mitad del solvente es eliminado a presión reducida y la solución resultante es añadida a una mezcla de DL- α -amino- ϵ -caprolactama (3.37 g, 26.32 mmol, 1.2 eq) y trietilamina (6.11 ml, 43.86 mmol, 2 eq) en diclorometano (300 ml). Después de 1 h de agitación a 20°C, agua (200 ml) es añadida y la capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo es tomado con etil acetato, la suspensión resultante es filtrada y el sólido secado a 40°C a presión reducida para proporcionar 5.9 g de 4-benciloxi-N-(2-oxoazepan-3-il)benzamida **a46**.

Rendimiento: 80 %.

LC-MS (MH⁺): 339.

10 15.2 Síntesis de 2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina hidrocloreto **a47**.

Una suspensión de 4-benciloxi-N-(2-oxoazepan-3-il)benzamida **a46** (2.0 g, 5.91 mmol, 1 eq) en piridina (20 ml) es tratada con reactivo de Lawesson (1.43 g, 3.55 mmol, 0.6 eq) y la mezcla es agitada a 100°C durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla es vertida sobre una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (150 ml) y la capa acuosa es extraída con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas a presión reducida. El residuo es tomado con una mezcla 1:1 de etil acetato y diclorometano (50 ml) y la tioamida no ciclizada es filtrada. La capa orgánica es concentrada y el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/etil acetato 3:1). La fracción principal de la cromatografía es concentrada a presión reducida. El residuo es disuelto en una mezcla 1:5 de metanol/dietil éter (10 ml) y tratada con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2 ml). El sólido obtenido es secado a 40°C *al vacío* para proporcionar 900 mg de 2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina hidrocloreto **a47**.

Rendimiento: 23 %.

LC-MS (MH⁺): 337.

15.3 Síntesis de 4-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **a48**.

Una suspensión de 2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina hidrocloreto **a47** (0.9 g, 2.68 mmol, 1 eq) en diclorometano (40 ml) es tratada con trietilamina (1.12 ml, 8.04 mmol, 3 eq) y una solución de acetil cloruro (0.23 ml, 3.21 mmol, 1.2 eq) en diclorometano (5 ml). Después de 2 h de agitación a 20°C, agua (20 ml) es añadida. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 95:5:0.5) proporciona 210 mg de 4-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **a48**.

Rendimiento: 64 %.

LC-MS (MH⁺): 379.

15.4 Síntesis de 4-(4-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-2-il)fenol **a49**.

Una solución de 4-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **a48** (0.6 g, 1.5 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) es tratada con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (8 ml, 8.0 mmol, 5 eq). La mezcla se deja agitar durante la noche a 20°C antes de la adición de agua (10 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 95:5:0.5) proporciona 360 mg de 4-(4-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-2-il)fenol **a49**.

Rendimiento: 79 %.

LC-MS (MH⁺): 289.

15.5 Síntesis de 4-acetil-2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **31**.

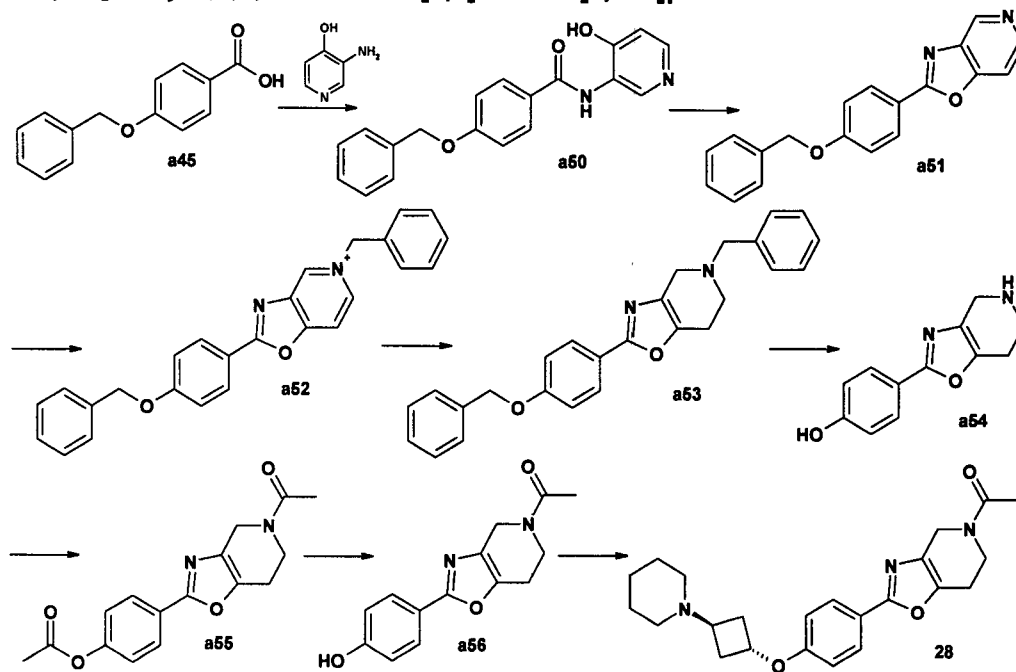
Una solución de 4-(4-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepin-2-il)fenol **a49** (0.16 g, 0.55 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilacetamida seca (7 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 0.03 g, 0.83 mmol, 1.5 eq) (bajo una atmósfera de argón). Después de 15 minutos, cis-3-

piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (0.19 g, 0.61 mmol, 1.1 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 60°C durante 60 horas. La mezcla es concentrada a presión reducida, diluida con etil acetato (20 ml) y lavada con salmuera (10 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98:2:0.2). El sólido obtenido después de la evaporación del solvente es secado a 50°C *al vacío* durante la noche para proporcionar 67 mg de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina **31** como un sólido marrón.

Rendimiento: 36 %.

LC-MS (MH⁺): 426.

Ejemplo 16. Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **28.**



16.1 Síntesis de 4-(benciloxi)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benzamida **a50**.

Una suspensión de ácido 4-(benciloxi)benzoico **a45** (10.0 g, 43.81 mmol, 1 eq) y N,N-dimetilformamida (0.5 ml) en diclorometano a 0°C es tratada con oxalil

cloruro (5.18 ml, 48.19 mmol, 1.1 eq). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Cuando la evolución del gas se detiene, la mitad del solvente es eliminado a presión reducida, y la solución es añadida gota a gota a una solución de 3-aminopiridin-4-ol (4.82 g, 43.81 mmol, 1 eq) y trietilamina (12.15 ml, 87.62 mmol, 2 eq) en diclorometano (300 ml). La mezcla es agitada a 20°C durante 24 h y agua (200 ml) es añadida. La fase acuosa es extraída con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas a presión reducida. El residuo es triturado con etil acetato (50 ml) y la suspensión resultante es filtrada. El sólido es secado a 40°C al vacío para producir 10 g de 4-(benciloxi)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benzamida **a50**.

Rendimiento: 71 %.

LC-MS (MH⁺): 321.

16.2 Síntesis de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a51**.

Una solución de hexacloroetano (16.81 g, 71.02 mmol, 2.5 eq) en diclorometano seco (300 ml) es tratada con trifenilfosfina (22.35 g, 85.22 mmol, 3 eq) y trietilamina (31.68 ml, 227.25 mmol, 8 eq). Después de 10 minutos de agitación a 20°C, 4-(benciloxi)-N-(4-hidroxipiridin-3-il)benzamida **a50** (9.1 g, 28.41 mmol, 1 eq) es añadido en varias porciones. La suspensión es agitada durante la noche a 20°C y filtrada. Este sólido es triturado con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (50 ml) y esta suspensión es filtrada. El sólido es enjuagado con dietil éter y secado a 40°C *al vacío* para producir 7.9 g de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a51**.

Rendimiento: 92 %.

LC-MS (MH⁺): 303.

16.3 Síntesis de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5-ilo **a52**.

Una solución de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a51** (2.0 g, 6.62 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) es tratada con bencil bromuro (0.9 ml, 7.28 mmol, 1.1 eq) y agitada a 20°C durante una hora, luego a 60°C durante la noche. Después de enfriar hasta 20°C, etil acetato (50 ml) es añadido a

la mezcla. La suspensión resultante es filtrada y el sólido es secado a 40°C *al vacío* para producir 2.6 g de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5-io **a52**.

Rendimiento: 100 %.

5 LC-MS (MH⁺): 393.

16.4 Síntesis de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a53**.

Una solución de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5-io **a52** (2.6 g, 6.61 mmol, 1 eq) en etanol (150 ml) es tratada con porciones de borohidruro de sodio (1.0 g, 26.43 mmol, 4 eq) y la mezcla es agitada a 60°C durante 2 horas luego durante la noche a 20°C. Agua (1 ml) es añadida y la mezcla es concentrada a presión reducida. La mezcla es tomada con una mezcla 1:1 de diclorometano y agua (40 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 90:9:1) proporciona 0.97 g de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a53**.

Rendimiento: 46 %.

LC-MS (MH⁺): 397.

16.5 Síntesis de 4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a54**.

20 Una solución de 5-bencil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **a53** (0.97 g, 2.4 mmol, 1 eq) en una mezcla 1:1 de etil acetato y ácido acético (10 ml) es agitada durante la noche en un autoclave a 70°C y bajo hidrógeno (20 bar). La mezcla es filtrada y el filtrado es concentrado hasta secarse para proporcionar 0.5 g de 4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a54**.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 217.

25

16.6 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenil acetato **a55**.

Una solución de 4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a54** (0.6 g, 2.77 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) es tratada con trietilamina (0.85 ml, 6.1 mmol, 2.2 eq) y acetil cloruro (0.48 g, 6.1 mmol, 2.2 eq). La mezcla es agitada durante la noche y agua (10 ml) es añadida. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 97:3:0.3) proporciona 0.3 g de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenil acetato **a55**.

10 Rendimiento: 36 %.

LC-MS (MH⁺): 301.

16.7 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a56**.

Una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenil acetato **a55** (0.3 g, 1.16 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) es tratada con una solución de hidróxido de litio (50 mg, 1.16 mmol, 1 eq) en agua (0.5 ml). Después de agitar a 70°C durante 2 horas, la mezcla es concentrada a presión reducida. El residuo es tomado con agua (10 ml) y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2.0 ml). Esta capa acuosa es extraída con diclorometano (2 x 10 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío* para proporcionar 230 mg de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a56**.

Rendimiento: 85 %.

LC-MS (MH⁺): 259.

25 16.8 Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **28**.

Una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a56** (0.2 g, 0.78 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) es tratada con tert-butoxido de potasio (0.27 g, 2.34 mmol, 3 eq) bajo una atmósfera de argón. Después de 15 minutos, cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (0.23 g, 0.78 mmol, 1 eq) es añadido. La mezcla es

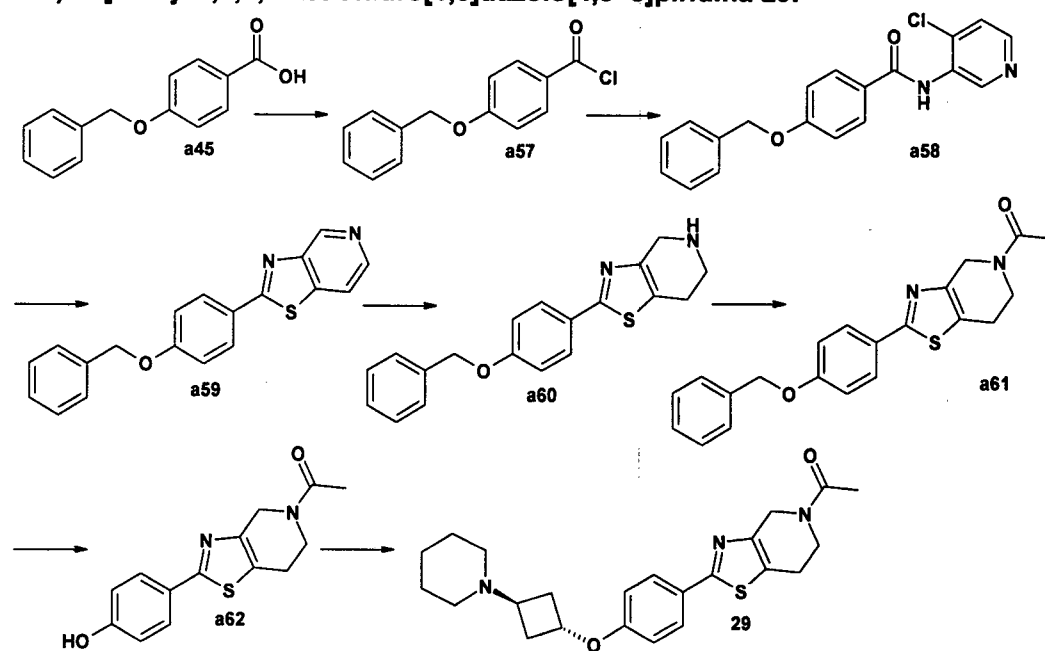
30

agitada a 80°C durante la noche, concentrada a presión reducida, diluida con etil acetato (20 ml) y lavada dos veces con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético 5/95/0.1 to 35/65/0.1). Después de la concentración a presión reducida, el residuo es tomado con diclorometano (20 ml), lavado con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado hasta secarse para proporcionar 20 mg de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina **28** como un sólido blanco.

Rendimiento: 7 %.

LC-MS (MH⁺): 396.

Ejemplo 17. Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **29.**



17.1 Síntesis de 4-(benciloxi)benzoil cloruro **a57**.

Una solución de ácido 4-(benciloxi)benzoico **a45** (17.76 g, 77.8 mmol, 1 eq) en diclorometano (700 ml) y *N,N*-dimetilformamida (400 µl) es tratada con oxalil cloruro (9.2 ml, 85.58 mmol, 1.1 eq). La mezcla es agitada durante 20 h a 20°C. La
5 mezcla es luego concentrada a presión reducida y usada como tal en el próximo paso.

17.2 Síntesis de 4-(benciloxi)-*N*-(4-cloropiridin-3-il)benzamida **a58**.

Una solución de 3-amino-4-cloropiridina (10 g, 77.8 mmol, 1 eq) en *N,N*-
10 dimetilformamida (300 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 6.85 g, 171 mmol, 2.2 eq). Después de 1 h de agitación a 20°C, la solución resultante es tratada gota a gota con una solución de 4-(benciloxi)benzoil cloruro **a57** (19.193 g, 77.8 mmol, 1 eq) en diclorometano (300 ml). La mezcla es agitada durante 24 h a 20°C. La mezcla es concentrada a presión reducida. El
15 residuo es disuelto en etil acetato y la capa orgánica es lavada con agua luego con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es tomado con metanol (700 ml) y tratado con una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 3.1 g, 124 mmol, 1.6 eq). Después de 2 h de agitación a 20°C, la mezcla es concentrada a presión reducida. El residuo es tomado y sonificado en etil acetato (400 ml). El sólido que se asienta (ácido 4-
20 (benciloxi)benzoico) es filtrado y la solución resultante es concentrada a presión reducida. El residuo es tomado con etil acetato (400 ml) y se deja reposar durante la noche. La suspensión es nuevamente filtrada y el sólido es lavado con etil acetato y secado. El filtrado es concentrado y el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1). Los dos lotes de
25 sólidos son mezclados juntos para producir unos 10.8 g combinados de 4-(benciloxi)-*N*-(4-cloropiridin-3-il)benzamida **a58**.

Rendimiento : 41 %.

LC-MS (MH⁺) : 339/341.

17.3 Síntesis de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]tiazolo[4,5-*c*]piridina **a59**.

30 Una solución de 4-(benciloxi)-*N*-(4-cloropiridin-3-il)benzamida **a58** (6.9 g, 20.37 mmol, 1 eq) en tolueno (200 ml) es tratada con 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-

ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson, 5.766 g, 14.26 mmol, 0.7 eq) y la mezcla es agitada a 110°C durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, agua (400 ml) es añadida. La capa acuosa es extraída con tolueno (400 ml). La capa orgánica es lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es tomado en etil acetato (400 ml) y sonicado. La suspensión resultante es filtrada, lavada con etil acetato y secada al vacío para dar un primer lote de sólidos. El filtrado es concentrado a presión reducida y purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1) para dar un segundo lote. Los dos lotes de sólidos son combinados para producir 2.54 g de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a59**.

Rendimiento: 40 %.

LC-MS (MH⁺): 319.

17.4 Síntesis de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a60**.

Una suspensión de 2-[4-(benciloxi)fenil][1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a59** (1 g, 3.14 mmol, 1 eq) y óxido de platino (IV) (142.6 mg, 0.63 mmol, 0.2 eq) en ácido acético (150 ml) es agitada durante la noche a 70°C bajo una atmósfera de hidrógeno (50 bar) en un autoclave. La mezcla es luego filtrada sobre celita y concentrada hasta secarse para proporcionar 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a60** la cual es usada directamente en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 %

LC-MS (MH⁺): 323.

17.5 Síntesis de 5-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a61**.

Una solución de 2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a60** (2.028 g, 6.29 mmol, 1 eq), anhídrido acético (96 mg, 9.44 mmol, 1.5 eq) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (77 mg, 0.63 mmol, 0.1 eq) en diclorometano (60 ml) es agitada durante 1h30 a 40°C. Agua es luego añadida, la capa orgánica es recogida, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El

material resultante es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1) para producir 450 mg de 5-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a61** pura.

Rendimiento: 50 %.

5 LC-MS (MH⁺): 365.

17.6 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a62**.

Una solución de 5-acetil-2-[4-(benciloxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a61** (1.1 g, 3.02 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 ml) es enfriada hasta 0 °C. La mezcla es tratada gota a gota con una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (18 ml, 18.11 mmol, 6 eq). La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente y es agitada durante 2 h. Agua es añadida y la mezcla es extraída con una mezcla 90:10 de diclorometano/metanol. La capa orgánica es lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para proporcionar 370 mg de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a62**, la cual es usada directamente en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 45 %

20 LC-MS (MH⁺): 275.

17.7 Síntesis de 5-acetil-2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **29**.

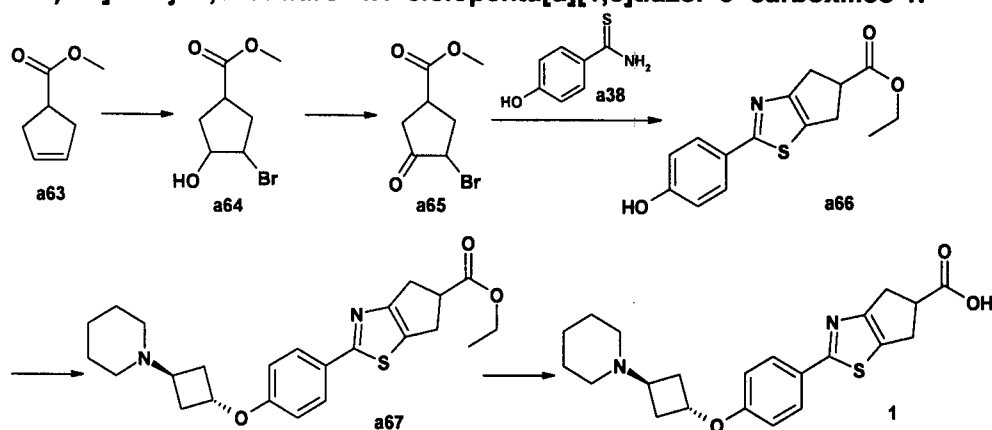
Una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)fenol **a62** (370 mg, 1.02 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 81.2 mg, 2 mmol, 2 eq). La mezcla es agitada durante 10 min a temperatura ambiente. Cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (527 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) es añadido y la mezcla es calentada a 70°C durante 3 días. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, salmuera es añadida y la fase acuosa es extraída con etil acetato. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice

(diclorometano/metanol 95:5 a 90:10) proporciona 246 mg de 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **29** como un sólido beige.

Rendimiento: 67 %.

5 LC-MS (MH⁺): 412.

Ejemplo 18. Síntesis de ácido 2-{4-[(3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico **1.**



10 18.1 Síntesis de metil 3-bromo-4-hidroxiciclopentanocarboxilato **a64**.

Una solución de metil ciclopent-3-eno-1-carboxilato **a63** (6.69 g, 53 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (70 ml) es tratada con carbonato de calcio (5.3 g, 53 mmol, 1 eq) en agua (18 ml). La mezcla es enfriada hasta 0°C y una solución de *N*-bromosuccinimida (9.44 g, 53 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (70 ml) es añadida
15 lentamente. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, filtrada y concentrada al vacío. Agua es luego añadida y el producto es extraído 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas a presión reducida. El sólido naranja resultante es tomado con diclorometano. El sólido es luego filtrado,
20 enjuagado con diclorometano y el filtrado es concentrado *al vacío* para proporcionar 10.71 g de metil 3-bromo-4-hidroxiciclopentanocarboxilato **a64** como un aceite naranja.

Rendimiento: 90 %.

GC-MS (M⁺): 222/224.

18.2. Síntesis de metil 3-bromo-4-oxociclopentanocarboxilato **a65**.

- Una solución de metil 3-bromo-4-hidroxyciclopentanocarboxilato **a64** (5.58 g, 25 mmol, 1 eq) en diclorometano (200 ml) es enfriado hasta 0°C y tratado con una solución 15 % de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin) en diclorometano (130 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. Una solución saturada de tiosulfato de sodio es añadida y la mezcla es agitada durante una hora. Agua es añadida, las dos capas son separadas y la capa orgánica es sucesivamente lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Esta es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El aceite marrón resultante es tomado con diclorometano, calentado y el sólido es filtrado. La solución de diclorometano es concentrada al vacío, el residuo es tomado con dietil éter, sonicado, el sólido es filtrado y la solución es concentrada a presión reducida.
- Metil 3-bromo-4-oxociclopentanocarboxilato **a65** (4.57 g) es obtenido como un aceite naranja y directamente usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 83 %.

GC-MS (M⁺): 220/222.

- 18.3. Síntesis de etil 2-[4-hidroxifenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a66**.

- Una solución de metil 3-bromo-4-oxociclopentanocarboxilato **a65** (4.1 g, 18.5 mmol, 1 eq) en etanol (40 ml) es tratada con 4-hidroxitio benzamida **a38** (2.8 g, 18.5 mmol, 1 eq). La reacción es agitada durante la noche bajo reflujo. La mezcla es luego concentrada y el residuo tomado con etil acetato. La capa orgánica es lavada con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, neutralizada con una solución acuosa 1N de HCl, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío para proporcionar 2.7 g de etil 2-[4-hidroxifenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a66**.

Rendimiento: 51 %.

- LC-MS (MH⁺): 290.

18.4 Síntesis de etil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a67**.

A una solución de etil 2-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a66** (540 mg, 1.99 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C es añadido hidruro de sodio 60 % (159 mg, 3.98 mmol, 2 eq). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos luego cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (615 mg, 1.99 mmol, 1 eq) es añadido y la mezcla es calentada a 80°C. Después de una noche hidruro de sodio (80 mg, 1.99 mmol, 1 eq) y cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (310 mg, 1 mmol, 0.5 eq) son añadidos y la mezcla es calentada a 80°C durante una noche más. La mezcla es luego concentrada hasta secarse. El residuo es disuelto en etil acetato y lavado con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La fase acuosa es extraída con etil acetato, las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para dar 580 mg de un aceite rojo. La mezcla cruda es purificada por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano, luego diclorometano/metanol/amoniaco 85:15:1.5) para dar dos fracciones. La primera, un aceite naranja, corresponde a etil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a67** (155 mg, rendimiento: 18 %, LC-MS (MH⁺): 427). La segunda, un sólido rojo, corresponde a ácido 2-{4-[(3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico crudo (100 mg, rendimiento: 13 %, LC-MS (MH⁺): 399).

18.5 Síntesis de ácido 2-{4-[(3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico **1**.

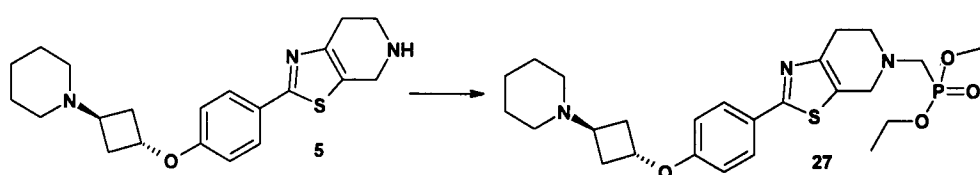
Una solución de hidróxido de litio monohidrato (30 mg, 0.70 mmol, 2 eq) en agua (1.4 ml) es añadida a una solución de etil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxilato **a67** (150 mg, 0.35 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (7 ml) y la mezcla es calentada a reflujo durante la noche. Agua (15 ml) es añadida y la fase acuosa es lavada con etil acetato, acidificada hasta pH 6 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y extraída tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son secadas

sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para proporcionar 40 mg del producto crudo. La mayoría del producto se queda en la capa acuosa. El producto crudo, la capa acuosa y la segunda fracción que resulta del paso anterior son combinados y purificados por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético 5:95:0.1 a 95:5:0.1) para proporcionar 100 mg de ácido 2-{4-[(3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico **1** como un sólido naranja.

Rendimiento: 19 %.

LC-MS (MH⁺): 399.

Ejemplo 19. Síntesis de dietil {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfonato **27.**



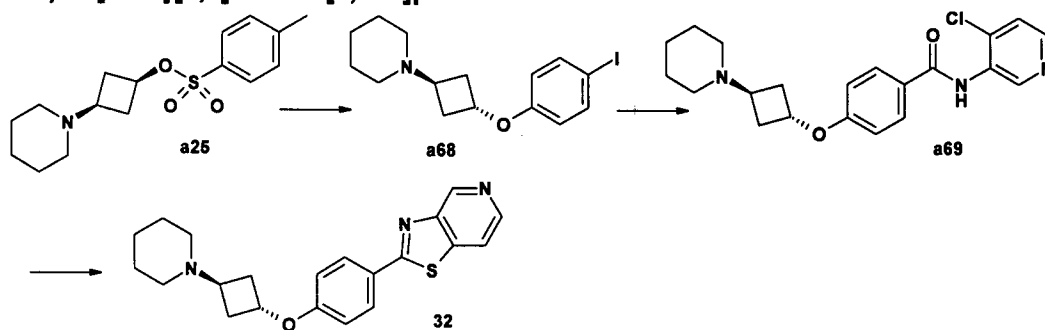
Una mezcla de benzotriazol (0.16 g, 1.35 mmol, 1 eq) y 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.5 g, 1.35 mmol, 1 eq) en una mezcla de metanol (8 ml) y agua (0.4 ml) es agitada a 25°C durante 20 minutos. La mezcla es vigorosamente agitada y formaldehído (37 % solución acuosa, 1.28 ml, 1.49 mmol, 1.1 eq) es añadido. Después de 4 h, la suspensión es filtrada y el precipitado es lavado con metanol frío (2 ml). Al producto intermedio de benzotriazolil en diclorometano seco (30 ml) a 0°C son sucesivamente añadidos bromuro de zinc (0.3 g, 1.3 mmol, 1.2 eq) y trietilfosfito (0.22 ml, 1.3 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 2 h, luego a 20°C durante 20 h, y la reacción es apagada con agua (10 ml). Después de la extracción con diclorometano, las capas orgánicas combinadas son sucesivamente lavadas con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del solvente *al vacío*, el residuo cristaliza para proporcionar 0.68 g de {[2-{4-

[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil]fosfonato **27** como un sólido amarillo pegajoso.

Rendimiento: 96 %.

LC-MS (MH⁺): 520.

5 **Ejemplo 20. Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3] tiazolo[4,5-c]piridina **32**.**



20.1 Síntesis de 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina **a68**.

10 Una solución de 4-yodofenol (15.4 g, 70.3 mmol, 1.5 eq) en N,N-dimetilformamida seca (65 ml) es tratada con hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 2.0 g, 84.3 mmol, 1.8 eq) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, cis-3-piperidin-1-ilciclobutil 4-metilbencenosulfonato **a25** (14.5 g, 46.9 mmol, 1 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 70°C durante 2 días. La mezcla es diluida con etil acetato y lavada con salmuera. La capa orgánica es luego secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano 100 % a diclorometano/etanol/amoniaco 97:2.7:0.3) para proporcionar 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina **a68** como un sólido naranja (11.5 g).

20 Rendimiento: 69 %.

LC-MS (MH⁺): 358.

20.2 Síntesis de N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida **a69**.

25 Un vial del proceso es cargado con 1-[3-(4-yodofenoxi)-ciclobutil]-piperidina **a68** (2.8 g, 7.8 mmol, 1 eq) y acetato de paladio (II) (352 mg, 1.6 mmol,

0.2 eq), molibdeno hexacarbonil (2277 mg, 8.6 mmol, 1.1 eq) y tetrahidrofurano seco (36 ml). El vial es tapado con un septo de Teflón bajo argón y la mezcla es enfriada hasta 0°C con un baño helado. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2.98 g, 19.6 mmol, 2.5 eq) es añadido. El vial es agitado bajo irradiación de microondas a 125°C durante 20 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción es filtrada a través de una almohadilla corta de celita. El filtrado es concentrado a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2) para producir 960 mg de N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida **a69** pura.

10 Rendimiento: 31 %.

LC-MS (MH⁺): 386/388.

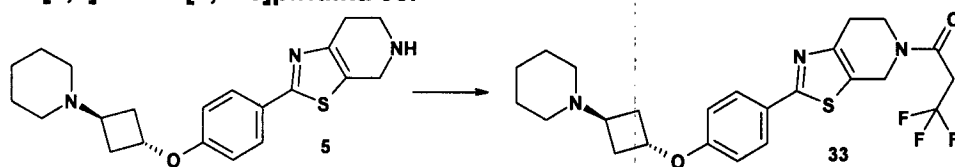
20.3 Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **32**.

N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida **a69** (300 mg, 0.78 mmol, 1 eq) en tolueno (10 ml) es tratada con 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson, 220 mg, 0.54 mmol, 0.7 eq) y la mezcla es agitada a 110°C durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente es concentrado a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano/metanol 90:10) para producir 205 mg de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **32** pura.

Rendimiento: 72 %.

LC-MS (MH⁺): 366.

25 **Ejemplo 21. Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **33**.**



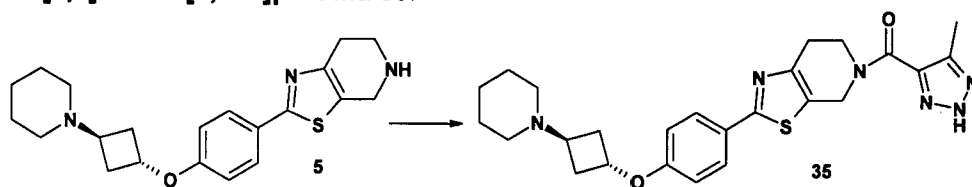
Oxalil cloruro (0.16 ml, 1.49 mmol, 1.1 eq) y *N,N*-dimetilformamida (0.1 ml) son añadidos a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0.19 g, 1.49 mmol, 1.1 eq) en diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a 25°C y es concentrada. El residuo es añadido a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.5 g, 1.35 mmol, 1 eq) y trietilamina (0.47 ml, 3.38 mmol, 2.5 eq) en diclorometano (20 ml). La mezcla es agitada a 25°C durante la noche, luego lavada con una solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 98:2:0.2 to 90:10:1) para producir 270 mg de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **33**.

Rendimiento: 40 %

LC-MS (MH⁺): 480.

Etil oxo[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato **49** puede ser sintetizado de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 22. Síntesis de 5-[(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **35.**



2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (0.5 g, 1.35 mmol, 1 eq) es añadido a una solución de ácido 5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0.21 g, 1.62 mmol, 1.2 eq) e hidroxibenzotriazol (0.22 g, 1.62 mmol, 1.2 eq) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (0.31 g, 1.62 mmol, 1.2 eq) es añadido a la mezcla y agitado durante 30 minutos a 25°C. Luego,

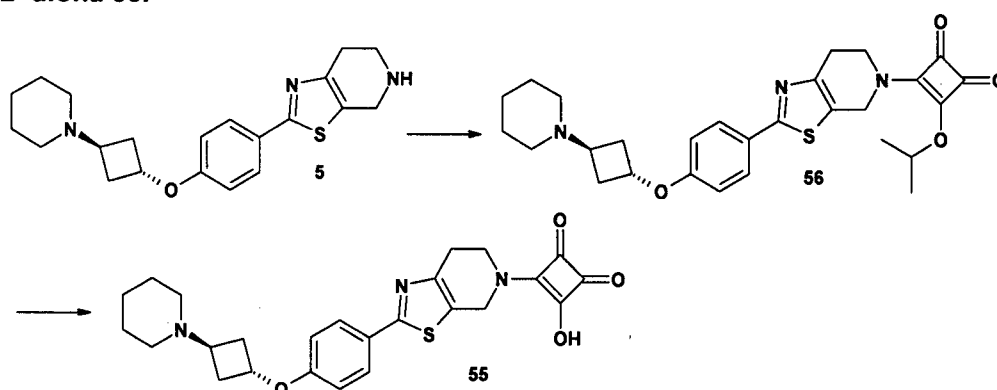
triethylamina (0.73 ml, 1.62 mmol, 1.2 eq) es añadida y la mezcla es agitada a 25°C durante 20 horas. El solvente es concentrado a presión reducida y el residuo es tomado en diclorometano/metanol 90:10, lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado a presión reducida para dar 0.7 g del producto crudo. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetonitrilo/agua/amoniaco 5:95:0.1 a 60:40:0.1) para producir 0.35 g de 5-[(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **35**.

Rendimiento: 54 %.

LC-MS (MH⁺): 479.

Los compuestos **43**, **44**, **45**, **46**, **47**, **52** y **54** pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 23. Síntesis de 3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **56 y 3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **55**.**

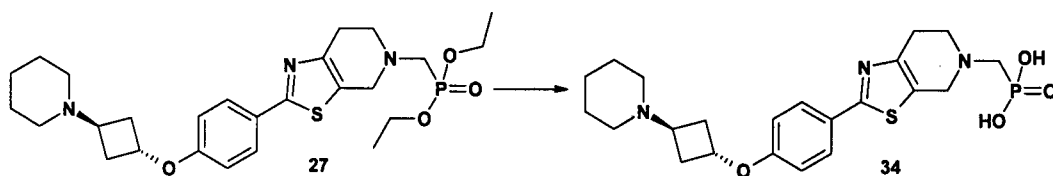


23.1 Síntesis de 3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **56.**

3,4-diisopropoxycyclobut-3-eno-1,2-diona (0.72 g, 3.66 mmol, 1.5 eq) es añadido a una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-

- tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **5** (900 mg, 2.44 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 60 horas, luego concentrada a presión reducida para proporcionar 2 g del producto crudo. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetoniitrilo/agua/amoniaco 5:95:0.1 a 60:40:0.1). El aceite obtenido es triturado en éter seco para producir 660 mg de 3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **56** como un sólido blanco.
- Rendimiento: 56 %.
- 10 LC-MS (MH⁺): 508.
- 3-amino-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona.1/2 trifluoroacetato **58** puede ser sintetizado de acuerdo con el mismo método.
- 23.2 Síntesis de 3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **55**.
- 15 HCl 6N (1 ml) es añadido a una solución de 3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **56** (330 mg, 0.65 mmol, 1 eq) en etanol (10 ml), metanol (10 ml) y diclorometano (10 ml) y la mezcla es agitada durante 4 días. HCl 6N (5 ml) es añadido y la mezcla agitada durante otras 5 horas. La mezcla es filtrada sobre celita, concentrada. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetoniitrilo/agua/amoniaco 5:95:0.1 a 60:40:0.1) para dar 300 mg de 3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona **55** como un sólido blanco.
- 20 Rendimiento: 100 %
- 25 LC-MS (MH⁺): 466.

Ejemplo 24. Síntesis de ácido {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfónico 34.



5

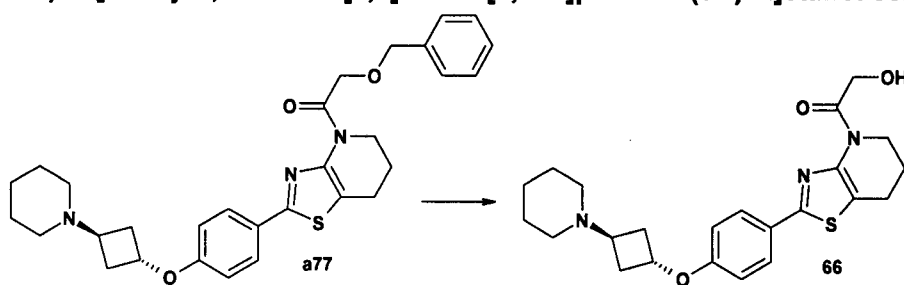
Bromotrimetilsilano (0.7 ml, 5.3 mmol, 4.45 eq) es añadido a una solución de dietil {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfonato **27** (620 mg, 1.19 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche. Agua es añadida a la mezcla, luego concentrada a presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetonitrilo/agua/amoniaco 5:95 a 30:70) para proporcionar 53 mg de ácido {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfónico **34** como un polvo amarillo.

15

Rendimiento: 10 %.

LC-MS (MH⁺): 464.

Ejemplo 25. Síntesis de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanol 66.



20

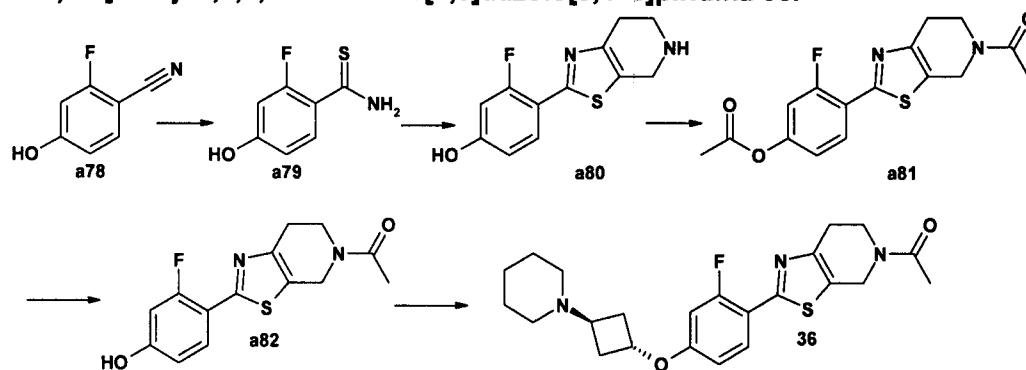
Una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (41.7 ml, 41.7 mmol, 6 eq) es añadida gota a gota a una solución de 2-(benciloxi)-1-[2-{4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanona **a77** (3.6 g, 6.95 mmol, 1 eq) en diclorometano (80 ml). La mezcla

es agitada a 25 °C durante 1.5 hora y vertida sobre hielo triturado y agua. Las capas son separadas y la capa orgánica es lavada una vez con agua y una vez con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, luego secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluente: diclorometano/metanol/amoniaco 96:4:0.4) para proporcionar 165 mg de 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanol **66** como un sólido beige.

Rendimiento: 5.6 %.

10 LC-MS (MH⁺): 428.

Ejemplo 26. Síntesis de 5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **36.**



15 26.1 Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxibenzenocarbotoamida **a79**.

Una solución de hemipentasulfuro de fósforo (22 g, 49.6 mmol, 2 eq) en etanol (50 ml), bajo una atmósfera de argón, es tratada con 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo **a78** (3.4 g, 24.8 mmol, 1 eq) a 25°C. La mezcla es agitada durante la noche a 80°C, luego diluida con dietil éter y cuidadosamente lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es tomado en hexano y el precipitado es filtrado, tomado en *N,N*-dimetilformamida y secado para proporcionar 4.24 g de 2-fluoro-4-hidroxibenzenocarbotoamida **a79** como un sólido naranja.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 172.

26.2 Síntesis de 3-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a80**.

- 5 3-bromo-piperidin-4-ona hidrobromuro (6.42 g, 24.8 mmol, 1 eq) es añadido a una solución de 2-fluoro-4-hidroxibencenocarbotoamida **a79** (4.24 g, 24.8 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla es agitada a 50°C durante la noche, luego es concentrada a presión reducida (m = 6.2 g). 3-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a80** es usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 251.

26.3 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3-fluorofenil acetato **a81**.

- 15 3-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenol **a80** (6.2 g, 24.8 mmol, 1 eq) en diclorometano (100 ml) es tratado con anhídrido acético (11.5 ml, 122.23 mmol, 4.92 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8.18 mmol, 0.33 eq). La mezcla es agitada a 40°C durante 60 horas, diluida en diclorometano y lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica
- 20 es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 99:0.9:0.1, luego heptano/diclorometano/metanol/amoniaco 49:49:1.8:0.2) para proporcionar 1.2 g de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3-fluorofenil acetato
- 25 **a81**.

Rendimiento: 14 %.

LC-MS (MH⁺): 335.

26.4 Síntesis de 1-[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a82**.

- 30 Sodio (aproximadamente 100 mg) es añadido a una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3-fluorofenil acetato **a81** (1.2 g,

135

3.59 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) y la mezcla es agitada a 25°C durante 3 horas. La mezcla es concentrada a presión reducida para dar 1.105 g de 1-[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a82** cruda como un sólido el cual es usado en el próximo paso sin purificación adicional.

5 Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 293.

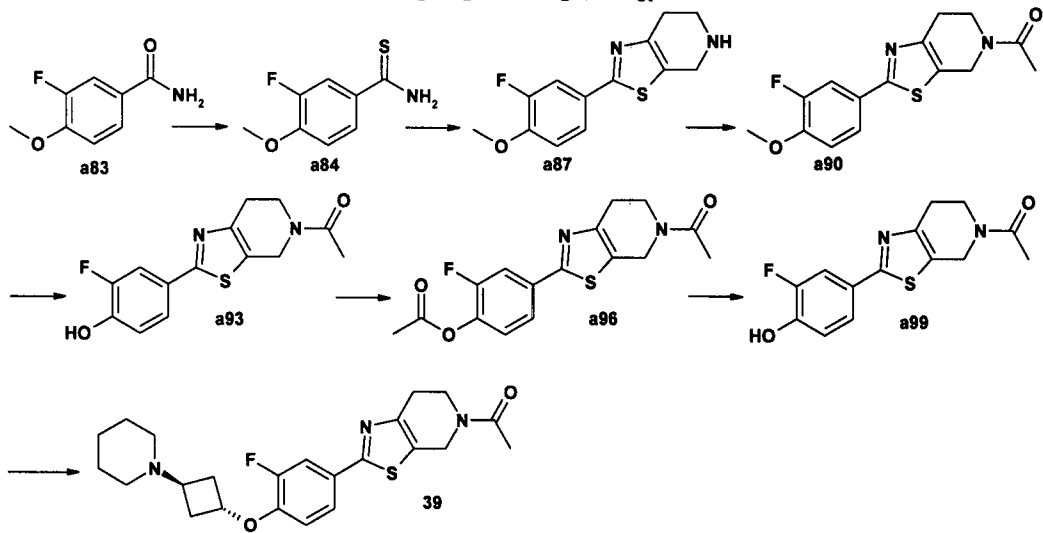
26.5 Síntesis de 5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **36**.

Una solución de 1-[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a82** (1.05 g, 3.59 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (50 ml) es tratada bajo una atmósfera de argón con tamices moleculares (600 mg), 15-corona-5 (1.28 ml, 7.18 mmol, 2 eq) y la mezcla es agitada a 30°C durante 30 minutos. Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 287 mg, 7.18 mmol, 2 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 60°C durante 1 hora. Luego, ácido 4-bromobencenosulfónico 3-piperidin-1-il-ciclobutil éster (1.48 g, 3.95 mmol, 1.1 eq) son añadidos y la mezcla es calentada a 60°C durante 17 días. La mezcla es tomada en agua, extraída 3 veces con etil acetato, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre alúmina (gradiente: diclorometano/hexano 60:40 a 100:0) para proporcionar un sólido naranja. Este sólido es triturado en dietil éter para proporcionar 270 mg de 5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **36** como un sólido beige.

Rendimiento: 16 %.

LC-MS (MH⁺): 430.

Ejemplo 27. Síntesis de 5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina 39.



5 27.1 Síntesis de 3-fluoro-4-metoxibencenocarbotoamida **a84**.

Una solución de 3-fluoro-4-metoxibenzamida **a83** (5.09 g, 30.1 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (220 ml), bajo una atmósfera de argón, es tratada con reactivo de Lawesson (17.05 g, 42.1 mmol, 1.4 eq) a 0°C. La mezcla es agitada a 25°C durante la noche. El precipitado es filtrado y el filtrado es concentrado a presión reducida. El residuo es tomado en diclorometano y el precipitado es filtrado para dar 4.51 g de 3-fluoro-4-metoxibencenocarbotoamida **a84** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 81 %.

LC-MS (MH⁺): 186.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a85	2,6-difluoro-4-metoxibencenocarbotoamida	LC-MS (MH ⁺): 204
a86	2,3-difluoro-4-metoxi-tiobenzamida	LC-MS (MH ⁺): 204

27.2 Síntesis de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro [1,3]tiazolo [5,4-c]piridina **a87**.

3-bromo-piperidin-4-ona hidrobromuro (6.21g, 24 mmol, 1 eq) es añadido
5 a una solución de 3-fluoro-4-metoxibencenocarbotoamida **a84** (4.44 g, 24 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla es agitada a 50°C durante 7 días, luego concentrada a presión reducida y purificada por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 98:2:0.2 a 97:3:0.3) para proporcionar 2.73 g de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-
10 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **a87** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 43 %.

LC-MS (MH⁺): 265.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a88	2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	LC-MS (MH ⁺): 283
a89	2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	LC-MS (MH ⁺): 283

15

27.3 Síntesis de 1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a90**.

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **a87**
(2.7 g, 10.2 mmol, 1 eq) en diclorometano (35 ml) es tratado con anhídrido acético
20 (1.45 ml, 15.3 mmol, 1.5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0.13 g, 1.06 mmol, 0.1 eq). La mezcla es agitada a 40°C durante 3 horas. La mezcla es diluida en diclorometano y lavada con agua. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para dar 3.19 g de 1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a90** como un
25 sólido beige.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 307.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a91	1-[2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	LC-MS (MH ⁺): 325
a92	1-[2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	LC-MS (MH ⁺): 325

27.4 Síntesis de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a93**.

Yoduro de litio seco (1.36 g, 10.18 mmol, 1 eq) es añadido a una solución de 1-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a90** (3.1 g, 10.18 mmol, 1 eq) en 2,6-lutidina (30 ml). La mezcla es agitada bajo una atmósfera de argón durante la noche a 125°C. La mezcla es tomada en etil acetato y lavada con agua. La fase acuosa es extraída con diclorometano. La fase acuosa es concentrada a presión reducida para dar un sólido marrón. Este sólido es secado a presión reducida con P₂O₅ para proporcionar 3.5 g de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a93** cruda.

Rendimiento: 100 %.

LC-MS (MH⁺): 293

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a94	1-[2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	LC-MS (MH ⁺): 311
a95	1-[2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	LC-MS (MH ⁺): 311

27.5 Síntesis de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-fluorofenil acetato **a96**.

Anhídrido acético (1.9 ml, 20.36 mmol, 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (245 mg, 2 mmol, 0.2 eq) son añadidos a una solución de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a93** (2.98 g,

10.18 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 ml). La mezcla es agitada a 40°C durante 5 horas. La mezcla es tomada en diclorometano y lavada con agua. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente: 5 diclorometano/metanol 100:0 a 0:100) para proporcionar 2.5 g de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-fluorofenil acetato **a96** crudo.

Rendimiento: 40 %.

LC-MS (MH⁺): 335.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método:

a97	4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-3,5-difluorofenil acetato	LC-MS (MH ⁺): 353
a98	4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2,3-difluorofenil acetato	LC-MS (MH ⁺): 353

27.6 Síntesis de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a99**.

Una solución de 4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-2-fluorofenil acetato **a96** (2.5 g, 7.48 mmol, 1 eq) en metanol (150 ml) es tratada bajo una atmósfera de argón con sodio y la mezcla es agitada a 25°C durante la noche. La mezcla es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice (gradiente: acetonitrilo/agua 5:95 a 70:30) para proporcionar 0.9 g de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a99** como un sólido beige.

Rendimiento: 40 %.

LC-MS (MH⁺): 293.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método :

a100	1-[2-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	LC-MS (MH ⁺): 311
a101	1-[2-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-6,7-	LC-MS (MH ⁺): 311

	dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona	
--	--	--

27.7 Síntesis de 5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **39**.

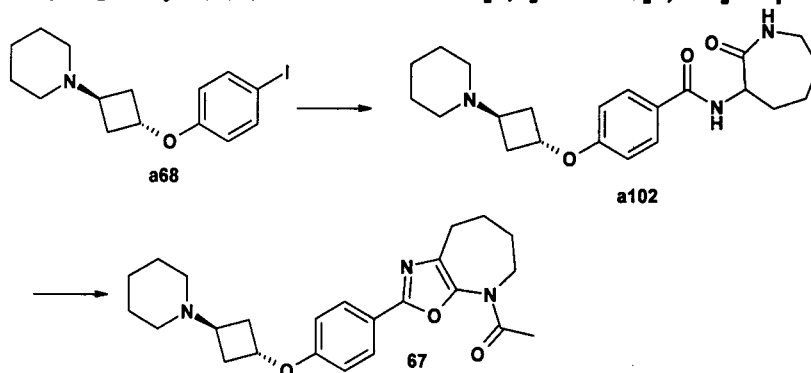
Una solución de 1-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanona **a99** (0.9 g, 3.07 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (50 ml) es tratada bajo una atmósfera de argón con tamices moleculares (600 mg), 15-corona-5 (1.1 ml, 6.14 mmol, 2 eq) y la mezcla es agitada a 30°C durante 30 minutos. Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 246 mg, 6.14 mmol, 2 eq) es añadido y la mezcla es agitada a 60°C durante 1 hora. Luego, cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a106** (1.26 g, 3.37 mmol, 1.1 eq) es añadido y la mezcla es calentada a 60°C durante 12 días. La mezcla es tomada en agua, extraída con etil acetato 3 veces, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre alúmina (gradiente: diclorometano/hexano 90:10 a 100:0) para proporcionar 60 mg de 5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **39** como un sólido naranja.

Rendimiento: 4 %.

LC-MS (MH⁺): 430.

Los compuestos **38** y **40** pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 28. Síntesis de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina 67.



28.1 Síntesis de N-(2-oxoazepan-3-il)-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzamida a102.

Un vial de paredes gruesas es cargado con 3-amino-azepan-2-ona (0.86 g, 6.69 mmol, 3.15 eq), acetato de paladio (II) (48 mg, 0.21 mmol, 0.1 eq), molibdeno hexacarbonil (574 mg, 2.18 mmol, 1.024 eq) 1-[trans-3-(4-yodofenoxy)ciclobutil]piperidina **a68** (0.76 g, 2.12 mmol, 1 eq) y tetrahidrofurano seco (7.5 ml). El vial es tapado con un septo de Teflón bajo una atmósfera de argón y la mezcla es enfriada hasta 0°C con un baño helado. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1.1 ml, 7.22 mmol, 3.4 eq) es añadido a través del septo. El vial es agitado bajo irradiación de microondas a 125°C durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción es filtrada a través de una almohadilla corta de celita, y el filtrado es tomado con etil acetato, lavado con agua y salmuera. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 a 90:10:0.1) para proporcionar N-(2-oxoazepan-3-il)-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzamida **a102**.

Rendimiento: 46 %.

LC-MS (MH⁺): 386.

149 ✓

28.2 Síntesis de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina **67**.

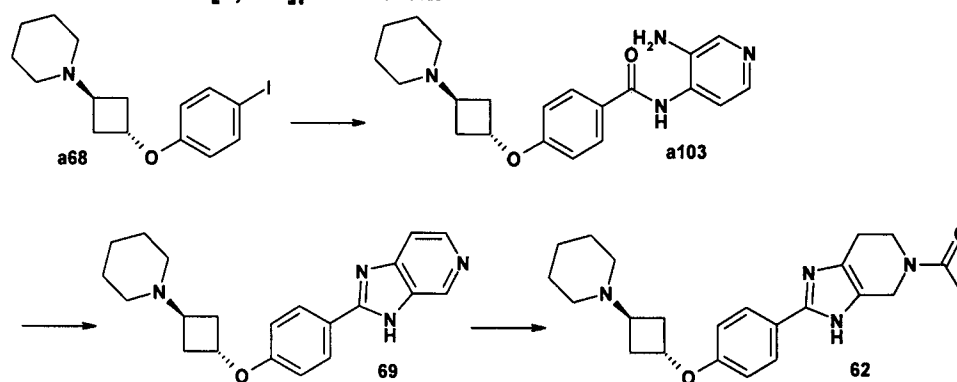
Un vial de paredes gruesas es cargado con *N*-(2-oxo-azepan-3-il)-4-(3-piperidin-1-il-ciclobutoxi)-benzamida (0.58 g, 1.5 mmol, 1 eq), anhídrido acético (1.4 ml, 14.81 mmol, 9.8 eq) y tetracloruro de titanio (2.2 ml, 19.8 mmol, 13.2 eq) en cloroformo (22 ml). El vial es sellado con un septo de Teflón y la mezcla es agitada a 100°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La mezcla es tomada en diclorometano (50 ml) y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio es añadida para alcanzar el pH 9. Un sólido se precipita y es filtrado. Las fases acuosa y orgánica son separadas. La fase acuosa es extraída con diclorometano, las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas a presión reducida para dar un aceite marrón. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 95:5:0.5 a 90:10:0.1) para proporcionar 0.343 g de 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina **67**.

Rendimiento: 50 %.

LC-MS (MH⁺): 410.

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina **68** puede ser sintetizada de acuerdo con el mismo método.

Ejemplo 29. Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina 69, 5-acetil-2-{4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina 61 y 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina 62.



29.1 Síntesis de N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzamida a103.

10 Piridina-3,4-diamina (5.08 g, 46.54 mmol, 3.3 eq), acetato de paladio (0.596 g, 2.65 mmol, 0.19 eq) y tamices moleculares son añadidos a una solución de 1-[trans-3-(4-yodofenoxy)ciclobutil]piperidina **a68** (5.05 g, 14.14 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (150 ml) en un recipiente sellado. La mezcla es agitada a 70°C

15 bajo 22 bar de óxido de carbono durante 54 horas. La mezcla es luego tomada en etil acetato (300 ml) y lavada con agua (2x100 ml). Esta es lavada adicionalmente con agua a 35°C hasta que el pH de la fase acuosa alcance el pH 7.5. La fase orgánica es luego lavada con salmuera (100 ml), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para proporcionar 2.3 g del producto crudo. La

20 fase acuosa es también concentrada, tomada en 60 ml de agua, extraída con etil acetato (3x40 ml), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para dar otros 0.4 g del producto crudo.

Los primeros 2.3 g del producto crudo son purificados por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice (eluyente: metanol/agua/amoniaco 5:95:0.1) para

proporcionar 0.777 g de N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzamida **a103**.

Rendimiento: 15 %.

LC-MS (MH⁺): 367.

- 5 29.2 Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina **69**.

- 10 N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzamida **a103** (0.39 g, 1.06 mmol, 1 eq) en butanol (12 ml) es tratada con ácido clorhídrico 37 % (0.45 ml) en un tubo sellado y la mezcla es agitada bajo irradiación de microondas a 120°C durante 80 minutos. El frasco es lavado con agua y la fase acuosa es basificada con pelotitas de hidróxido de sodio para alcanzar el pH 10. La fase acuosa es extraída con etil acetato (3x25 ml). La fase orgánica es lavada con agua, salmuera y secada sobre sulfato de magnesio, luego concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por TLC preparativa sobre gel de sílice (eluente: 15 diclorometano/metanol/amoniaco 87.5:12.5:1.25) para proporcionar 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina **69**.

Rendimiento: 5 %.

LC-MS (MH⁺): 349.

- 20 29.3 Síntesis de 5-acetil-2-{4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina **61** y 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina **62**.

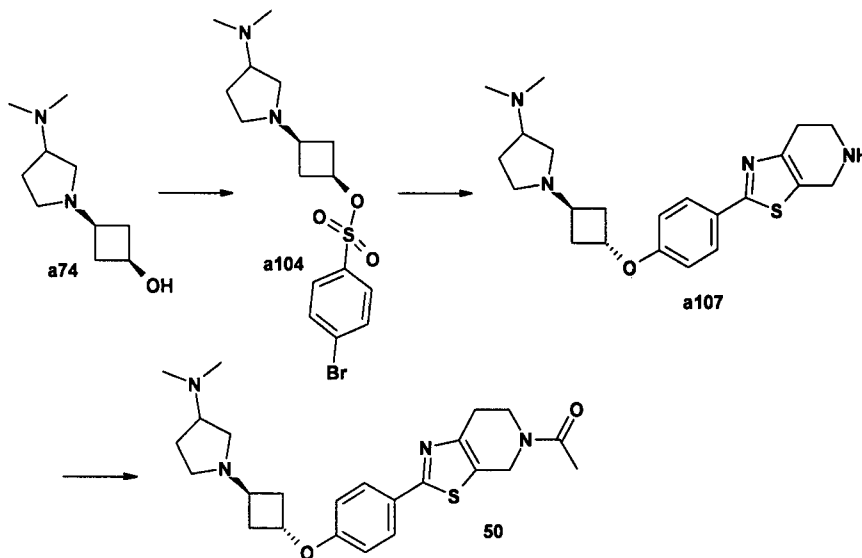
- 25 Una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina **69** (0.5 g, 1.43 mmol, 1 eq) en ácido acético (100 ml) y dióxido de platino (0.149 g, 0.66 mmol, 0.46 eq) es tratada bajo 75 bar de hidrógeno a 100°C durante la noche. La mezcla es filtrada sobre celita y concentrada hasta secarse. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 30 diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 a 85:15:1.5) luego purificada por cromatografía de fase inversa (eluente: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético 5:95:0.1) para proporcionar 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina **62** y 5-acetil-2-

{4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina **61**.

Rendimiento: 17 % (compuesto **62**) y 2.5 % (compuesto **61**).

LC-MS (MH⁺): 395.

5 **Ejemplo 30. Síntesis de 1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina **50**.**



10 **30.1 Síntesis de cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a104**.**

Una solución de cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutanol **a74** (4.95 g, 26.86 mmol, 1 eq) en etil acetato (130 ml) es tratada con *N*-metilimidazol (2.36 ml, 29.55 mmol, 1.1 eq) y 4-bromo-benzenosulfonil cloruro (8.24 g, 32.23 mmol, 1.2 eq) a 25°C. Después de 4 horas, la mezcla es lavada con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco 100:0:0 a 90:10:0.1) para dar 3.24 g de cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a104** como un aceite negro.

20 Rendimiento: 30 %.

LC-MS (MH⁺): 403/405.

Cis-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a105** (LC-MS (MH⁺): 443/445) puede ser sintetizado de acuerdo con el mismo método.

Método alternativo: síntesis de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a106**.

Una solución de cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol **a17** (310 mg, 2 mmol, 1 eq.) en etil acetato (10 ml) es tratada con 4-bromobenzenosulfonil cloruro (613 mg, 2.4 mmol, 1.2 eq) y N-metilimidazol (240 µl, 3 mmol, 1.5 eq). La mezcla es agitada durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada y el precipitado es enjuagado con etil acetato. El sólido es disuelto en etil acetato y lavado con hidrógeno carbonato de sodio saturado y cloruro de amonio saturado. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio para producir 543 mg de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a106** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 72 %.

LC-MS (MH⁺): 374/376.

30.2 Síntesis de N,N-dimetil-1-{trans-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}pirrolidin-3-amina **a107**.

Una solución de 4-(4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-fenol (3.34 g, 14.39 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano seco (28 ml), 15-corona-5 (5.6 ml, 28.77 mmol, 2 eq) y tamices moleculares (20 g) es agitada a 40°C durante 20 minutos. Hidruro de sodio (60% aceite mineral, 1.151 g, 28.77 mmol, 2 eq) es añadido, y la mezcla es agitada a 60°C durante 2 horas. Cis-3-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]ciclobutil 4-bromobenzenosulfonato **a104** (7 g, 18.7 mmol, 1.3 eq) es luego añadido y la mezcla es agitada a 70°C durante la noche. La mezcla es tomada en etil acetato y lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para dar un aceite naranja. Este aceite es tomado en diclorometano y lavado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado a presión reducida para dar 1.68 g de N,N-dimetil-1-{trans-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}pirrolidin-3-amina **a107** como un aceite naranja usado sin purificación adicional.

Rendimiento: 53 %.
LC-MS (MH⁺): 399.

Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados de acuerdo con el mismo método :

a108	2-(4-{{trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil}oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	LC-MS (MH ⁺): 439
a109	2-(4-{{trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil}oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	LC-MS (MH ⁺): 370

5

30.3 Síntesis de 1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina **50**.

Una solución de N,N-dimetil-1-{trans-3-[4-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}pirrolidin-3-amina **a107** (1.68 g, 4.22 mmol, 1 eq) en diclorometano (65 ml) es tratada con 4-dimetilaminopiridina (86 mg, 0.42 mmol, 0.1 eq) y anhídrido acético (0.6 ml, 6.32 mmol, 1.5 eq). La mezcla es agitada a 40°C durante la noche. La mezcla es lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para dar 860 mg del producto crudo. El residuo es purificado por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice (gradiente: acetonitrilo/agua/amoniaco 5:95:0.1 a 50:50:0.1) para producir 70 mg de 1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina **50** como un sólido blanco pegajoso.

20

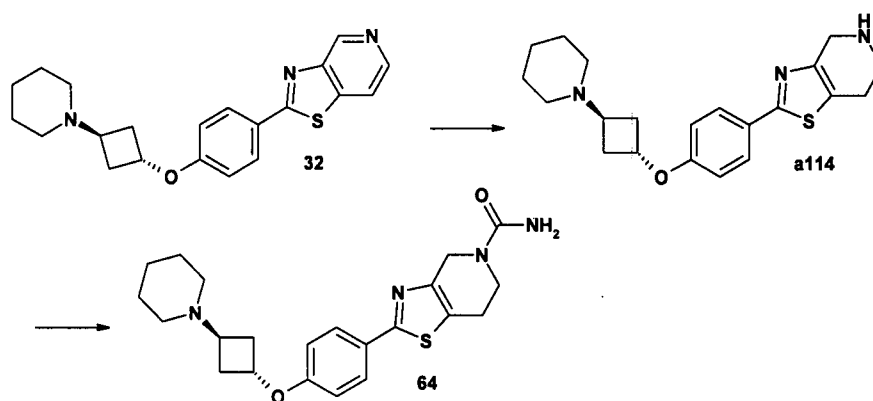
Rendimiento: 4 %.
LC-MS (MH⁺): 441.

5-acetil-2-(4-{{trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil}oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina **51** y 1-[2-(4-{{trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil}oxi}fenil)-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-

il]etanona **a110** (LC-MS (MH⁺): 412) puede ser sintetizado de acuerdo con el mismo método.

El compuesto **a110** es separado por cromatografía quiral (fase: chiralpak IA; 30°C, columna 50*500 mm; eluyente: etanol/heptano/dietilamina 50:50:0.1) para dar
 5 5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero A **57** y 5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero B **59**.

Ejemplo 31. Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida **64.**



31.1 Síntesis de 2-(4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a111**.

15 Una solución de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **32** (915 mg, 2.5 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano seco (45 ml) es tratada con una solución 1M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (10.5 ml, 4.2 eq). La mezcla es agitada una hora a 20°C. Cloruro de hidrógeno 1 N y etil acetato son añadidos y las fases son separadas. La
 20 fase acuosa es llevada a pH 9 con carbonato de potasio sólido y extraída adicionalmente dos veces con etil acetato. Estas últimas fases orgánicas son secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para proporcionar 399 mg de 2-(4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi)fenil)-4,5,6,7-

tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina **a111** cruda como un aceite amarillo el cual es usado sin purificación adicional.

Rendimiento: 43 %.

LC-MS (MH⁺): 370.

- 5 31.3 Síntesis de 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida **64**.

El compuesto **64** puede ser obtenido como es descrito en el ejemplo 3.

LC-MS (MH⁺): 413.

- 10 La Tabla I indica el nombre IUPAC del compuesto, el pico del ion observado en la espectrometría de masas, la descripción de la ¹H NMR y el punto de fusión.

TABLA 1: Carcaterización Física de los Compuestos Ejemplos.

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
1	ácido 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico trifluoroacetato	399	(DMSO) 7.82 (m, 2 H), 6.94 (m, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.79 (m, 4 H), 2.45 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H), 1.38 (m, 1 H)	–
2	5-(metoxiacetil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	442	7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 3.97 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.44 (m, 3 H), 2.99 (m, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (m, 5 H), 1.70 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 1.61 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H)	128
3	tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato	470	7.79 (m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.00 (quint, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.91 (s, 2 H), 2.33 (m, 8 H), 1.60 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H), 1.46 (m, 2 H)	162.3

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
4	5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	412	7.80 (m, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (m, 5 H), 2.22 (s, 2 H), 2.19 (s, 1 H), 1.71 (s, 1 H), 1.60 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H)	170.3
5	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	370	7.80 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.07 (m, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.35 (m, 6 H), 1.65 (m, 4 H), 1.48 (s, 2 H)	144.5
6	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	483	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.61 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.33 (m, 4 H), 3.00 (m, 3 H), 2.40 (m, 2 H), 2.31 (m, 6 H), 1.61 (m, 4 H), 1.47 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	149.3
7	5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	519	7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.70 (m, 6 H), 3.23 (m, 4 H), 3.08 (m, 1 H), 3.01 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.35 (m, 7 H), 1.65 (m, 4 H)	178

151

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
8	5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	414	(DMSO) 7.79 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 3.60 (t, J = 4.0 Hz, 4 H), 2.91 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.30 (s, 4 H), 2.13 (m, 5 H)	161.6– 162.2
9	2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina	427	(CDCl ₃ + CD ₃ OD) 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.68–4.81 (m, 3 H), 3.69–3.88 (m, 2 H), 3.52 y 3.59 (2s, 2 H), 2.76–2.93 (m, 3 H), 2.08–2.42 (m, 8H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H)	199
10	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida	413	7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.78 (m, 1 H), 4.68 (m, 2 H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.93–3.04 (m, 3 H), 2.20–2.46 (m, 8H), 1.86 (bs, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H)	199
11	2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol	428	7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.51 y 4.88 (2s, 2 H), 4.25 y 4.31 (2s, 2 H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.94–3.05 (m, 3 H), 2.19–2.46 (m, 8H), 1.60 (m, 4 H), 1.47 (m, 2H)	177

152

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
12	5-acetil-2-(4-[[trans-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	455	(DMSO) 7.79 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.76 (m, 3 H), 3.79 (m, 2 H), 2.84 (m, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.33 (m, 9 H), 2.15 (m, 5 H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6 H)	109
13	5-acetil-2-(4-[[trans-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclobutil]oxi]fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	448	(DMSO) 7.79 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.76 (m, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.03 (m, 1 H), 2.89 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 2.76 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 2.39 (m, 6 H), 2.20 (m, 5 H), 1.96 (m, 4 H)	175
14	5-acetil-2-{4-[(trans-3-pirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	398	7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 4.91 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.80 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.53 (m, 6 H), 2.34 (m, 2 H), 2.21 (m, 3 H), 1.85 (m, 4 H)	

157

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
15	3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol	444	(DMSO) 7.78 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.36 (d, J = 5.0 Hz, 4 H), 2.88 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.64 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 2 H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 2.23 (d, J = 0.6 Hz, 2 H), 1.56 (s, 4 H), 1.44 (d, J = 1.1 Hz, 2 H)	169
16	(2S)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol	444	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.54 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.01 (m, 6 H), 2.76 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1 H), 2.65 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.40 (m, 3 H), 2.31 (m, 6 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	175
17	(2R)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol	444	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.54 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.01 (m, 6 H), 2.76 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1 H), 2.65 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.40 (m, 3 H), 2.31 (m, 6 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	172

154

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
18	2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida	427	(DMSO) 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.93 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.95 (quint, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.41 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.46 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.68 (m, 3 H), 1.40 (m, 1 H)	231
19	5-acetil-2-{4-[(trans-3-azepan-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	426	7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.70-4.82 (m, 3 H), 3.76-3.90 (m, 2 H), 3.28 (m, 1 H), 2.78-2.96 (m, 2 H), 2.54 (s, 4 H), 2.35 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 2.13 y 2.16 (2s, 3 H), 1.53-1.69 (m, 8 H)	135
20	(3R)-1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	441	(DMSO) 7.78 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.83 (quint, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.89 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 2.69 (m, 4 H), 2.44 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.14 (m, 12 H), 1.87 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H)	
21	N-etil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida	441	(DMSO) 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.70 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.07 (m, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.35 (m, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)	200

15

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
22	5-acetil-2-{4-[(trans-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	430	(DMSO) 7.81 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.72 (m, 2 H), 4.05 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 2.89 (m, 10 H), 2.45 (m, 2 H), 2.10 (m, 3 H)	196
23	5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	428	7.77 (d, J 8.3 Hz), 7.19 (d, J 8.3 Hz), 4.70 y 4.83 (2s, 2 H), 3.88 (m, 3 H), 3.02 (m, 3 H), 2.53 (m, 2 H), 2.25 (m, 9 H), 1.60 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H)	
24	cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol	440	7.79 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.00 (m, 1 H), 2.94 (m, 2 H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.60 (m, 3 H), 2.35 (m, 9 H), 1.88 (m, 2 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 3.8 Hz, 2 H)	169
25	3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida	455	7.79 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.67 (m, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.79 (m, 2 H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 2.98 (m, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (m, 6 H), 1.60 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	176

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
26	metil [2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato	442	7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.64 (m, 1 H), 3.50 (m, 3 H), 3.36 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.23–2.53 (m, 6 H), 1.77–2.00 (m, 4 H), 1.42 (m, 1 H)	221
27	dietil {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfonato	520	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.19 (m, 4 H), 3.95 (m, 2 H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.01 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 2.40 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.26 (m, 6 H), 1.61 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 6 H)	
28	5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina	396	7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 4.57 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 2.83 (m, 2 H), 2.45 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.32 (m, 6H), 2.20 (m, 3 H), 1.61 (m,4H), 1.44 (m, 2 H)	141.9
29	5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina	412	7.79 (m, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 4.86–4.66 (m, 3 H), 3.99–3.73 (m, 2 H), 3.06–2.83 (m, 3 H), 2.46–2.27 (m, 8 H), 2.21 (m, 3 H), 1.61 (m, 4 H), 1.47 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	154.2

158

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
30	4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina	412	(DMSO) 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (m, 4 H), 2.03 (m, 2 H), 1.79 (s, 2 H), 1.61 (m, 4 H), 1.47 (d, J = 4.0 Hz, 2 H)	146
31	4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina	426	(DMSO) 7.75 (dd, J = 15.8, 8.5 Hz, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.60 (m, 1H), 2.89 (m, 3 H), 2.35 (m, 2 H), 2.25-2.10 (m, 7 H), 2.06 (s, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 1.59 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	49
32	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina	366	9.48 (m, 1 H), 8.70 (m, 1 H), 8.47 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.64 (m, 4 H), 1.80-2.07 (m, 5 H), 1.48 (m, 1 H)	65
33	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	480	7.31 (m, 2 H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.29 (m, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.51 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.78 (m, 6 H), 1.13 (m, 4 H), 0.99 (d, J = 3.9 Hz, 2 H)	167-168

158

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
34	ácido {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfónico	464	7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.69 (s, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 3.56 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.54 (m, 4 H), 2.18 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.42 (m, 3 H), 1.14 (m, 1 H)	
35	5-[(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	479	10.01 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.55 (m, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.68 (m, 3 H), 2.14 (m, 3 H), 2.04 (m, 3 H), 1.93 (m, 5 H), 1.28 (m, 4 H), 1.17 (d, J = 4.0 Hz, 2 H)	150- 154
36	5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	430	7.82 (m, 1 H), 6.63 (m, 2 H), 4.60 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 2.63 (m, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 2.04 (m, 4 H), 1.92 (m, 4 H), 1.85 (m, 1 H), 1.29 (m, 4 H), 1.15 (m, 2 H)	142.8
37	2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol	414	1.48 (bs, 2 H), 1.58-1.69 (m, 4 H), 2.27-2.54 (m, 8 H), 2.79 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.91-3.00 (m, 4 H), 3.02-3.11 (m, 1 H), 3.71 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.76-4.83 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2 H)	142

159

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
38	5-acetil-2-{2,6-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	448	6.43 (m, 2 H), 4.88 (m, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.03 (m, 3 H), 2.48 (m, 2 H), 2.35 (m, 6 H), 2.23 (m, 3 H), 1.64 (m, 4 H), 1.48 (s, 2 H)	
39	5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	430	7.66 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.42 (m, 6 H), 2.21 (m, 3 H), 1.71 (m, 4 H), 1.51 (m, 2 H)	
40	5-acetil-2-{2,3-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	448	7.84 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.79 (m, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 2.84 (m, 3 H), 2.41 (m, 3 H), 2.26 (m, 5 H), 2.09 (m, 3 H), 1.54 (m, 4 H), 1.35 (m, 2 H)	
41	5-[4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	557	7.78 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.01 (m, 5 H), 2.83 (m, 4 H), 2.69 (m, 2 H), 2.47 (m, 7 H), 2.32 (m, 5 H), 1.89 (m, 2 H), 1.62 (m, 4 H), 1.47 (d, J = 3.7 Hz, 2 H)	165

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
42	N-{3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propil}acetamida	483	7.79 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 4.81 (m, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 2.96 (m, 4 H), 2.64 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.31 (m, 5 H), 1.94 (m, 3 H), 1.62 (m, 4 H), 1.47 (s, 2 H)	144
43	ácido {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etoxi}acético	486	7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.92 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.40 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 2.91 (s, 1 H), 2.78 (m, 5 H), 2.43 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.65 (m,	>200
44	1,1,1-trifluoro-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propan-2-ol	496	7.80 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 5.25 (m, 1 H), 4.82 (m, 3 H), 3.90 (m, 2 H), 2.88 (m, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.21 (m, 4 H), 2.13 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.36 (m, 2 H)	147- 148
45	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	482	7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.90 (m, 2 H), 4.73 (s, 1 H), 3.87 (m, 5 H), 3.02 (m, 1 H), 2.80 (m, 6 H), 2.41 (m, 2 H), 1.86 (d, J = 14.3 Hz, 2 H), 1.64 (m, 7 H), 1.35 (m, 1 H)	175- 176

[M]

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
46	1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanol	454	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 4.84 (m, 3 H), 3.97 (m, 2 H), 2.87 (m, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.12 (m, 3 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 0.97 (s, 2 H), 0.82 (m, 2 H)	178
47	1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanocarboxamida	481	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.75 (m, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 2.88 (m, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.13 (m, 6 H), 1.49 (m, 4 H), 1.36 (m, 2 H), 1.23 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)	199- 200
48	1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanocarboxamida trifluoroacetato	481	7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 2,88 (d, J = 5,8 Hz, 3 H), 2,37 (m, 2 H), 2,18 (m, 6 H), 1,50 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 1,26 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 1,11 (m, 2 H)	

162

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
49	etil oxo[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato	470	7.31 (m, 2 H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.29 (m, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.51 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.78 (m, 6 H), 1.13 (m, 4 H), 0.99 (d, J = 3.9 Hz, 2 H)	145-146
50	1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	441	7,78 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,83 (quint, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,14 (m, 5 H), 2,09 (s, 7 H), 1,88 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H)	
51	5-acetil-2-(4-{[trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina	481	7,84 (m, 2 H), 6,97 (t, J = 9,3 Hz, 2 H), 4,95 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 3,50 (m, 12 H), 2,95 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,08 (m, 5 H), 1,71 (m, 4 H), 1,57 (m, 2 H)	145.7-146.1
52	1-{2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}urea	470	7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 5.73 (m, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.97 (m, 2 H), 3.79 (m, 2 H), 2.84 (m, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.22 (m, 4 H), 2.14 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.3 Hz, 2 H)	209-210

163

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
53	2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida	441	8,17 (m, 1 H), 7,83 (m, 3 H), 6,94 (m, 2 H), 4,92 (m, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 3,86 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,78 (m, 2 H), 3,41 (m, 3 H), 2,91 (m, 2 H), 2,77 (m, 5 H), 2,42 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,66 (m, 3 H), 1,38 (m, 1 H)	
54	3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol	458	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.13 (m, 1H), 4.81 (m, 4 H), 4.43 (m, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 2.85 (m, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.24 (m, 4 H), 2.14 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.36 (m, 2 H)	167- 168
55	3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona	466	7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.05 (m, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.41 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.79 (m, 4 H), 2.45 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.68 (m, 3 H), 1.39 (m, 1 H)	>220
56	3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona	508	7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.29 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.24 (m, 4 H), 2.12 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.36 (m, 8 H)	157- 159

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
57	5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero A	412	7,79 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,45 (m, 2 H), 2,29 (m, 2 H), 2,11 (m, 4 H), 1,88 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,32 (m, 1 H), 0,99 (m, 3 H)	
58	3-amino-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona.1/2 trifluoroacetato	465	7,85 (m, 4 H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 4,92 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 3,39 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,74 (m, 5 H), 2,43 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,67 (m, 4 H), 1,38 (m, 1 H)	196- 201
59	5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero B	412	7,79 (m, 2 H), 6,91 (m, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 4,71 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 2,77 (m, 1 H), 2,43 (m, 3 H), 2,27 (m, 2 H), 2,13 (m, 4 H), 1,87 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,33 (m, 1 H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3 H)	

165

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
60	(2S)-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol	458	7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,11 (m, 1 H), 4,81 (m, 4 H), 4,44 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 2,84 (m, 3 H), 2,27 (m, 8 H), 1,51 (m, 4 H), 1,40 (d, J = 4,3 Hz, 2 H)	
61	5-acetil-2-{4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina	395	7,76 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2 H), 6,89 (m, 2 H), 4,47 (m, 3 H), 3,77 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,70 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 2,73 (s, 1 H), 2,65 (m, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 2,19 (m, 4 H), 2,11 (m, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 1,47 (m, 4 H), 1,38 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	
62	5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina	395	12,14 (m, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 6,85 (m, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 2,87 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 2,23 (m, 11 H), 1,50 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,8 Hz, 2 H)	
63	2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]etanol	428	7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,57-4,82 (m, 4 H), 4,21 (m, 2 H), 3,64-3,93 (m, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 2,25 (m, 8 H), 1,49 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,3 Hz, 2 H)	155.3

166

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
64	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida	413	7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.17 (s, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 2.78–2.92 (m, 3 H), 2.10–2.42 (m, 8 H), 1.52 (m, 4 H), 1.41 (m, 2 H)	214.3
65	3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]propanamida	455	7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 4.62–4.73 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 3.38–3.41 (m, 2 H), 2.79–2.97 (m, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.17 (m, 6 H), 1.52 (m, 4 H), 1.38 (m, 2 H)	183.4
66	2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanol	428	7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.80 (m, 3 H), 4.04 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.86 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.29 (m, 6 H), 2.07 (m, 2 H), 1.61 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H)	
67	4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina	410	7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.80 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.63 (m, 2 H), 2.27 (m, 8 H), 2.08 (s, 3 H), 1.75 (s, 2 H), 1.64 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 1.52 (s, 4 H), 1.40 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 2 H)	

167

n°	Nombre IUPAC	MH ⁺	¹ H NMR	MP °C
68	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina	464	7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 3,82 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,68 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,28 (m, 8 H), 1,91 (s, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,45 (m, 6 H)	
69	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina	349	13,17 (m, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,83 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,19 (m, 6 H), 1,51 (m, 4 H), 1,40 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	165-172

Ejemplo 21. Afinidad por el receptor H₃ de la Histamina; actividad agonista, antagonista y agonista inverso: ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS al receptor H₃ de la Histamina humana.

5 Materiales y métodos

Reactivos

 Los reactivos y compuestos de referencia son de grado analítico y pueden ser obtenidos a partir de varias fuentes comerciales. [³H]-N-α-metilhistamina (80–85 Ci/mmol) y [³⁵S]-GTPγS (1250 Ci/mmol) son adquiridos de Perkin Elmer (Bélgica). Los reactivos de cultivo celular son adquiridos de Cambrex (Bélgica).

 Los compuestos de referencia y de prueba son disueltos en 100 % DMSO para dar una solución madre 1 mM. La concentración final de DMSO en el ensayo no excede 1 %.

15 Una línea celular CHO que expresa el receptor H₃ de la histamina humana de longitud completa no empalmada (445 AA) puede ser obtenida por ejemplo de Euroscreen S.A. (Bélgica).

Cultivo celular

 Las células se hacen crecer en medio de cultivo HAM-F12 conteniendo 10 % suero fetal bovino, 100 IU /ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina, 1 % piruvato de sodio y 400 µg/ml de gentamicina. Las células son mantenidas a 37 °C en una atmósfera humidificada compuesta de 95 % aire y 5 % CO₂.

Preparación de la Membrana

25 Las células confluentes son separadas por 10 min de incubación a 37°C en PBS / EDTA 0.02 %. La suspensión celular es centrifugada a 1,500 x g durante 10 min a 4 °C. La pelletilla es homogenizada en un tampón Tris-HCl 15 mM (pH 7.5) conteniendo 2 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA (tampón A). El homogenizado crudo es congelado en nitrógeno líquido y descongelado. DNasa (1µl/ml) es luego añadido y el homogenizado es incubado adicionalmente durante 10 min a 25°C antes de ser centrifugado a 40,000 x g durante 25 min a 4°C. La pelletilla es resuspendida en

170

tampón A y lavada una vez más bajo las mismas condiciones. La pelotilla de membrana final es resuspendida, a una concentración de proteína de 1–3 mg / ml, en un tampón Tris–HCl 7.5 mM (pH 7.5) enriquecido con 12.5 mM MgCl₂, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA y 250 mM sacarosa y almacenado en nitrógeno líquido hasta su uso.

5 *Ensayos de unión*

Ensayo de unión de [³H]–N–α–metilhistamina

 La afinidad de los compuestos por los receptores humanos H₃ de la histamina puede ser medida por competencia con la [³H]–N–α–metilhistamina. Este ensayo de unión puede ser realizado en cualquier secuencia H₃, humana o no humana. En resumen, las membranas (20–40 µg proteínas) que expresan receptores H₃ de la histamina humana son incubadas a 25°C en 0.5 ml de un tampón Tris–HCl 50 mM (pH 7.4) conteniendo 2 mM MgCl₂, 0.2 nM [³H]–N–α–metil–histamina y aumentando las concentraciones de fármacos. La unión no específica (NSB) es definida como la unión residual observada en presencia de 10 µM tioperamida o histamina. El enlace de la membrana y los radioligandos libres son separados mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio preremojados en 0.1 % PEI. Muestras y filtros son enjuagados con al menos 6 ml de tampón Tris–HCl congelado 50 mM (pH 7.4). El procedimiento de filtración completo no excede 10 segundos por muestra. La radioactividad atrapada en los filtros es contada por centelleo líquido en un contador β.

20 Ensayo de unión [³⁵S]–GTPγS

 La estimulación (agonista) o inhibición (agonista inversa) de la unión [³⁵S]–GTPγS a la membrana que expresa los receptores H₃ de la histamina humana es medida como es descrito por Lorenzen y otros (Mol. Pharmacol. 1993, 44, 115–123) con unas pocas modificaciones. En resumen, las membranas (10–20 µg proteínas) que expresan los receptores H₃ de la histamina humana son incubadas a 25°C en 0.2 ml de un tampón Tris–HCl 50 mM (pH 7.4) conteniendo 3 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 1 µM GDP, 2 µg saponina y aumentando las concentraciones de fármacos. Después de 15 min de pre–incubación, 0.2 nM de [³⁵S]–GTPγS son añadidos a las muestras. La unión no específica (NSB) es definida como la unión residual observada en presencia de 100

μM Gpp(NH)p. El enlace de la membrana y los radioligandos libres son separados mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio. Muestras y filtros son enjuagados con al menos 6 ml de tampón Tris-HCl congelado 50 mM (pH 7.4). El procedimiento de filtración completo no excede 10 segundos por muestra. La radioactividad atrapada en los filtros es contada por centelleo líquido en un contador β.

Análisis de los datos

Determinación de pIC_{50} / pKi / pEC_{50} / $pEC_{50}INV$

Análisis

Los datos crudos son analizados por regresión no lineal usando XLfit™ (IDBS, Reino Unido) de acuerdo a la siguiente ecuación genérica

$$B = MIN + [(MAX - MIN) / (1 + ((10^X) / (10^{-pX50}))^{nH})]$$

donde:

B es el radioligando unido en presencia del compuesto no marcado (dpm),

MIN es la unión mínima observada (dpm)

MAX es la unión máxima observada (dpm),

X es la concentración del compuesto no marcado (log M),

$pX50$ ($-\log M$) es la concentración del compuesto no marcado que provoca 50 % de su efecto máximo (inhibición o estimulación de unión al radioligando). Este representa pIC_{50} cuando se determina la afinidad de un compuesto por el receptor en estudios de unión con $[^3H]$ -N-α-metilhistamina, pEC_{50} para los compuestos que estimulan la unión de $[^{35}S]$ -GTPγS (agonistas) y $pEC_{50}INV$ para los compuestos que inhiben la unión de $[^{35}S]$ -GTPγS (agonistas inversos).

nH es el coeficiente de Hill.

pKi puede ser obtenido aplicando la siguiente ecuación (Cheng y Prusoff, 1973,

Biochem. Pharmacol., 22 : 3099-3108):

$$pKi = pIC_{50} + \log (1 + L / Kd)$$

donde:

pKi es la constante de disociación en equilibrio del compuesto no marcado ($-\log M$),

122

L es la concentración del radioligando (nM),

Kd es la constante de disociación en equilibrio del radioligando (nM).

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención muestran valores de pIC_{50} de al menos 6.5, preferiblemente mayores que 7.5 para el receptor H_3 de la histamina.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención muestran valores de $pEC_{50}INV$ típicamente mayores que 7.5 para el receptor H_3 de la histamina.

Ejemplo 22. Actividad de antagonismo: Ensayo de Estimulación de Campo Eléctrico - plexo mientérico del conejillo de Indias aislado por pasos.

Material y métodos

Reactivos

Soluciones madre (10^{-2} M) de compuestos a ser probados y diluciones adicionales son preparadas frescas en DMSO (WNR, Leuven, Bélgica). Todos los demás reactivos (R(-)- α -metilhistamina, mepiramina, ranitidina, propranolol, yohimbina y componentes de la solución de Krebs) son de grado analítico y obtenidos a partir de fuentes comerciales convencionales.

Animales

Conejillos de Indias Dunkin-Hartley machos de cuatro semanas de edad (200–300 g) son suministrados por Charles River (Sulzfeld, Alemania). Todos los animales son ordenados y usados bajo el protocolo "orgisol-GP" aprobado por el comité ético de UCB Pharma. Los animales son alojados en instalaciones para animales de UCB en grupos de 12, en jaulas de acero inoxidable (75 x 50 x 30 cm) y dejados aclimatarse durante un mínimo de una semana antes de la inclusión en el estudio. La temperatura ambiente es mantenida entre 20 y 24 °C con 40 a 70 % de humedad relativa. Un ciclo de luz y oscuridad de 12 h es aplicado. Los animales tienen libre acceso a alimentos y agua.

Preparación de los órganos

El método es adaptado a partir de lo descrito por Menkveld y otros en Eur. J. Pharmacol. 1990, 186, 343–347. El plexo mientérico longitudinal es preparado a partir

del ileo del conejillo de Indias aislado. Los tejidos son montados en baños de órganos 20-ml conteniendo solución de Krebs modificada con 10^{-7} M mepiramina, 10^{-5} M ranitidina, 10^{-5} M propranolol y 10^{-6} M yohimbina. La solución del baño es mantenida a 37°C y gaseada con 95 % O₂- 5 % CO₂. Los tejidos se dejan equilibrar durante un período de 60-min bajo una tensión de descanso de 0.5 g y una estimulación de campo eléctrico (pulsos de 5-20 V, 1 ms y 0.1 Hz es aplicado durante el experimento completo). Tal estimulación induce contracciones nerviosas estables y reproductivas. Las contracciones isométricas son medidas por transductores de fuerza-desplazamiento acoplados a un amplificador conectado a un sistema de computadora (EMKA Technologies) capaz de controlar (i) la adquisición automática de los datos, (ii) aclaración por baño mediante la circulación automática del fluido a través de las electroválvulas a tiempos predeterminados o estabilidad de la señal y (iii) dilución/inyección automática de fármacos en el baño a tiempos predeterminados o estabilidad de la señal.

Protocolo

Después de un período de estabilización de 60 min, los tejidos son estimulados dos veces con 10^{-6} M R(-)- α -metilhistamina a intervalos de 30-min. Después de un período de incubación de 60-min en presencia del solvente o compuesto de prueba antagonista, una concentración-respuesta cumulativa a R(-)- α -metilhistamina es obtenida (10^{-10} a 10^{-4} M). Solamente una concentración de antagonista es probada en cada tejido.

Análisis de los datos

Un estimado apropiado de interacciones entre agonista y antagonista puede ser hecho mediante el estudio de la familia de curvas observada en ausencia o presencia de concentraciones en aumento de antagonista. El valor de cada parámetro relevante de cada curva concentración-respuesta (pD_2 y E_{max}) es calculado por un programa de computadora iterativo (XLfit, IDBS, Guildford, RU) que fija los datos experimentales a la ecuación logística de cuatro parámetros. La actividad antagonista de la sustancia de prueba es estimada mediante el cálculo de los valores pD'_2 y/o pA_2 de acuerdo a los

métodos descritos por Van Rossum y otros en Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1963, 143, 299 y/o por Arunlakshana & Schild en Br. J. Pharmacol 1959, 14, 48

Los resultados son expresados como el promedio $\pm$ SD. El número de observaciones es indicado como n.

5 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención mostraron valores pA_2 típicamente mayores que o iguales a 7.5 para el receptor H_3 de la histamina.

Ejemplo 23. Estudio hERG.

10 Este es un estudio electrofisiológico *in vitro* del parche de membrana para evaluar los efectos potenciales de los compuestos de prueba sobre la corriente de cola del canal codificado por el gen humano relacionado al gen éter a-go-go (hERG) a partir de células HEK293 establemente transfectadas con hERG cDNA. Cubreobjetos en los cuales las células son sembradas son montados en una cámara de registro y superfundidos con solución salina fisiológica. Los registros de la corriente de cola son hechos en el modo de parche de membrana con voltaje. Una sustancia de referencia
15 por ejemplo E-4031 es usada para confirmar que la corriente observada puede ser inhibida por un bloqueador del canal hERG conocido (Zhou, Z. y otros, Biophys. J., 1998, 74, 230-241).

Los compuestos de la presente invención típicamente muestran afinidades del canal hERG débiles. Generalmente, la afinidad del canal hERG de los compuestos de
20 fórmula (I) es mayor que o igual a 1 μM .

Ejemplo 24. Ocupación de los receptores H_3 en el cerebro.

Materiales y métodos

Reactivos

25 [^3H]-N- α -metilhistamina (80-85 Ci/mmol) es adquirida de Perkin Elmer (Bélgica). Los reactivos y compuestos de referencia usados para el ensayo de unión en los tejidos corticales cerebrales son de grado analítico y obtenidos de varias fuentes comerciales. Los compuestos de referencia son disueltos en 100 % dimetilsulfóxido (DMSO) para dar una solución madre 1 mM. La concentración final de DMSO en el ensayo no excede 1 %.

1285

Animales y tratamientos

Los procedimientos experimentales incluyendo animales son conducidos de acuerdo con el comité de ética local para la experimentación animal de acuerdo a la ley Belga. Ratas Sprague-Dawley SPF machos jóvenes (origen OFA, suministradas por IFFA CREDO, Bélgica) con un peso de 200–300 g son usadas. Los animales reciben el vehículo o el compuesto de prueba mediante la vía de administración i.p. Los compuestos son todos disueltos en una mezcla de metil celulosa (MC) 1 % y DMSO 5 %. Una dosis-volumen de 5 ml/kg peso corporal es usada. Grupos controles reciben una dosis-volumen equivalente de MC 1 % / DMSO 5 %. Los animales son sacrificados una o tres horas después. Las muestras de sangre terminales son recogidas y los cerebros rápidamente eliminados. La corteza cerebral es diseccionada en hielo a 4°C.

Preparación membrana

Tejidos de corteza cerebral son rápidamente homogenizados en 2.5 volúmenes de tampón congelado conteniendo Tris-HCl 50 mM y sacarosa 250 mM (pH 7.4). Los homogenizados son congelados en nitrógeno líquido y almacenados a -80°C hasta el uso.

Ensayo de unión de ^3H -N- α -metilhistamina

Ensayo de unión de ^3H -N- α -metilhistamina es llevado a cabo en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) conteniendo 2 mM MgCl_2 . En resumen, los homogenizados son descongelados e incubados durante 15 minutos a temperatura ambiente antes del uso. Los homogenizados (500 μg de proteínas) son incubados a 25°C durante 5 minutos en 0.2 ml de tampón y 0.2 nM [^3H]-N- α -metilhistamina. La unión no específica (NSB) es definida como la unión residual observada en presencia de 10 μM de tioperamida. El enlace de membrana y los radioligandos libres son separados por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (GF/C) (preremojados en 0.1 % PEI). Muestras y filtros son enjuagados con 8 ml de tampón Tris-HCl congelado 50 mM (pH 7.4). El procedimiento de filtración completo no excede 10 segundos por muestra. La radioactividad atrapada en los filtros es contada por centelleo líquido en un contador β .

Las concentraciones de proteína son determinadas usando el método BCA de Pierce con albúmina de suero bovino como un estándar.

Análisis de los datos

El porcentaje de ocupación del receptor fue definido como :

5
$$1 - \left(\frac{(B-NSB)_{\text{(Animales tratados)}}}{(B-NSB)_{\text{(Animales control)}}} \right) \cdot 100$$

donde B es la unión al radioligando (dpm) y NSB es la unión no específica.

Los valores IC₅₀ (dosis requerida para producir un 50 % de reducción en la unión al radioligando *ex vivo*) son determinados graficando y analizando el log₁₀ de la dosis i.p. contra % unión específica por regresión no lineal usando el programa
10 GraphPad Prism 4 (GraphPad Inc., San Diego, Estados Unidos) de acuerdo a la siguiente ecuación genérica:

$$Y = MIN + (MAX - MIN) / (1 + 10^{(\text{LogIC}_{50} - X) \cdot nH})$$

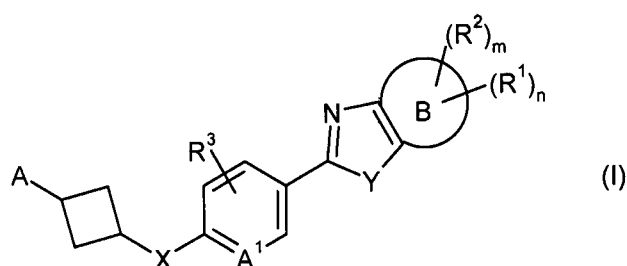
15 donde Y es la respuesta, X es el logaritmo de la concentración, MIN es la unión mínima observada (dpm), MAX es la unión máxima observada (dpm) y nH es el coeficiente de Hill.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos de acuerdo con la presente invención típicamente muestran un porcentaje de ocupación del receptor generalmente mayor que o igual a 70% a una dosis de 1 mg/kg ip.

177

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

- A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

A¹ es CH, C-halógeno o N;

B es seleccionado del grupo que consiste en heteroaril, heterocicloalquil de 5-8 miembros y cicloalquil de 5-8 miembros;

X es O, S, NH o N(C₁₋₄ alquil);

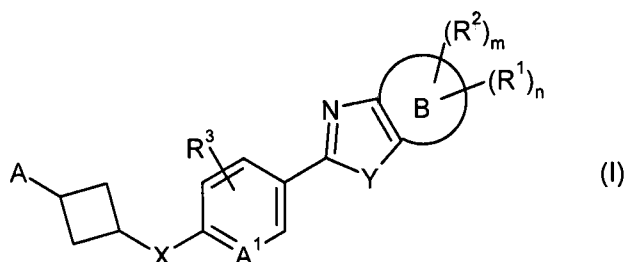
- Y es O, S, o NH;

- R¹ es seleccionado del grupo que comprende o consiste en sulfonil, amino, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, heteroaril, C₃₋₈ cicloalquil, heterocicloalquil de 3-8 miembros, acil, C₁₋₆-alquil aril, C₁₋₆-alquil heteroaril, C₂₋₆-alquenil aril, C₂₋₆-alquenil heteroaril, C₂₋₆-alquinil aril, C₂₋₆-alquinil heteroaril, C₁₋₆-alquil cicloalquil, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquenil cicloalquil, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquinil cicloalquil, C₂₋₆-alquinil heterocicloalquil, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxi, C₁₋₆-alquil acil, aril acil, heteroaril acil, C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil, C₁₋₆-alquil aciloxi, C₁₋₆-alquil alcoxi, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil, C₁₋₆-alquil acilamino, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C₁₋

177

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las posibles mezclas de los mismos,



donde

- A es un grupo amino cíclico o alifático sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutil a través de un amino nitrógeno;

A¹ es CH, C-halógeno o N;

B es seleccionado del grupo que consiste en heteroaril, heterocicloalquil de 5-8 miembros y cicloalquil de 5-8 miembros;

X es O, S, NH o N(C₁₋₄ alquil);

- Y es O, S, o NH;

- R¹ es seleccionado del grupo que comprende o consiste en sulfonil, amino, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, heteroaril, C₃₋₈ cicloalquil, heterocicloalquil de 3-8 miembros, acil, C₁₋₆-alquil aril, C₁₋₆-alquil heteroaril, C₂₋₆-alquenil aril, C₂₋₆-alquenil heteroaril, C₂₋₆-alquinil aril, C₂₋₆-alquinil heteroaril, C₁₋₆-alquil cicloalquil, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquenil cicloalquil, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquinil cicloalquil, C₂₋₆-alquinil heterocicloalquil, alcoxycarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxi, C₁₋₆-alquil acil, aril acil, heteroaril acil, C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil, C₁₋₆-alquil aciloxi, C₁₋₆-alquil alcoxi, C₁₋₆-alquil alcoxycarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil, C₁₋₆-alquil acilamino, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C₁₋

₆-alquil ureido, C₁₋₆-alquil carbamato, C₁₋₆-alquil amino, C₁₋₆-alquil sulfoniloxi, C₁₋₆-alquil sulfonil, C₁₋₆-alquil sulfinil, C₁₋₆-alquil sulfanil, C₁₋₆-alquil sulfonilamino, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfono, halógeno, ciano, carboxil, oxo, tioxi;

5 n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

R² es seleccionado del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, sulfonil, amino, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, heteroaril, C₃₋₈ cicloalquil, heterocicloalquil de 3-8 miembros, acil, C₁₋₆-alquil aril, C₁₋₆-alquil heteroaril, C₂₋₆-alquenil aril, C₂₋₆-alquenil heteroaril, C₂₋₆-alquinil aril, C₂₋₆-alquinil heteroaril, C₁₋₆-alquil cicloalquil, C₁₋₆-alquil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquenil cicloalquil, C₂₋₆-alquenil heterocicloalquil, C₂₋₆-alquinil cicloalquil, C₂₋₆-alquinil heterocicloalquil, alcóxicarbonil, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil carboxil, C₁₋₆-alquil acil, aril acil, heteroaril acil, C₃₋₈-(hetero)cicloalquil acil, C₁₋₆-alquil alcóxi, C₁₋₆-alquil alcóxi, C₁₋₆-alquil alcóxicarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil, C₁₋₆-alquil acilamino, acilamino, acilaminocarbonil, ureido, C₁₋₆-alquil ureido, C₁₋₆-alquil carbamato, C₁₋₆-alquil amino, C₁₋₆-alquil sulfoniloxi, C₁₋₆-alquil sulfonil, C₁₋₆-alquil sulfinil, C₁₋₆-alquil sulfanil, C₁₋₆-alquil sulfonilamino, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil aminosulfonil, hidroxil, C₁₋₆-alquil hidroxil, fosfonato, C₁₋₆-alquil fosfonato, C₁₋₆-alquilfosfono sustituido o no sustituido halógeno, ciano, carboxil, oxo, tioxi;

15 m es igual a 0 ó 1; y

20 R³ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil o halógeno o C₁₋₆ alcóxi.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde A¹ es CH, C-F o N.

25 3. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde n es igual a 0.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxil, acil, C₃₋₈ cicloalquil

sustituido o no sustituido, alcóxicarbonil, C₁₋₆-alquil alcóxicarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidróxi sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido.

5

5. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde X es O.

10

6. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno.

15

7. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno seleccionado de los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-il sustituido o no sustituido, morfolin-4-il sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-il sustituido o no sustituido, piperazin-1-il sustituido o no sustituido, azepan-1-il sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-il sustituido o no sustituido.

20

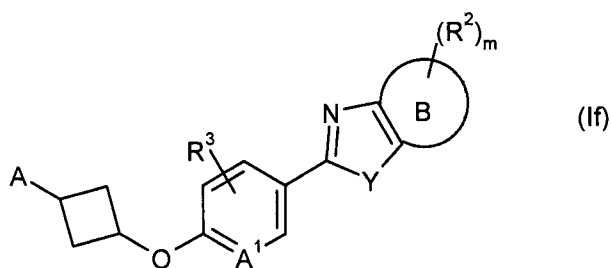
8. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que comprende o consiste en un tetrahidropiridil, un tetrahidro-1H-azepinil, un ciclopentenil o un piridil.

25

9. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido y forma junto con el oxazol, el tiazol o el anillo imidazol un heterociclo fusionado

5 seleccionado del grupo que consiste en 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol, 3H-imidazo[4,5-c]piridina y [1,3]tiazolo[4,5-c]piridina.

10. Un compuesto de fórmula (If) de acuerdo a la reivindicación 1



donde

A es un heterocicloalquil de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutil a través de un átomo de nitrógeno;

A¹ es CH;

Y es O, S o NH;

B es un cicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, un heterocicloalquil sustituido o no sustituido de 5, 6 ó 7 miembros, o un heteroaril sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que comprende o consiste en un tetrahidropiridil, un tetrahidro-1H-azepinil, un ciclopentenil o un piridil;

R² es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, acil, C₃₋₈ cicloalquil sustituido o no sustituido, alcóxicarbonil, C₁₋₆-alquil alcóxicarbonil sustituido o no sustituido, aminocarbonil, C₁₋₆-alquil aminocarbonil sustituido o no sustituido, aminosulfonil, C₁₋₆-alquil hidroxil sustituido o no sustituido, C₁₋₆-alquil fosfonato sustituido o no sustituido y C₁₋₆-alquil fosfono sustituido o no sustituido;

m es igual a 0 ó 1; y

R³ es hidrógeno o halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde
5 A es piperidin-1-il, 2-metilpirrolidin-1-il, (2S)-2-metilpirrolidin-1-il o (2R)-2-metilpirrolidin-1-il.

12. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde
10 Y es S.

13. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente donde
R² es seleccionado del grupo que comprende o consiste en acetil, aminocarbonil, hidroxiacetil, 2-amino-2-oxoetil y amino(oxo)acetil.

14. Un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente el cual
15 es seleccionado del grupo que consiste en

ácido 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-5-carboxílico;

5-{metoxiacetil}-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

tert-butil 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato;

5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

25 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-(morfolin-4-il-sulfonil)-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-
4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-acetil-2-{4-[(trans-3-morfolin-4-il-ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanamina;

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-
c]piridina-5(4H)-carboxamida;

10 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol;

5-acetil-2-(4-{[(trans-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-acetil-2-(4-{[(trans-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

15 5-acetil-2-{4-[(trans-3-pirrolidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-
c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;

20 (2S)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;

(2R)-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-
dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;

2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-
c]piridin-5(4H)-il]acetamida;

25 5-acetil-2-{4-[(trans-3-azepan-1-il-ciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-
tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

(3R)-1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-
il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

- N-etil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxamida;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-tiomorfolin-4-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 5 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- cis-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobutanol;
- 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propanamida;
- 10 metil [2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato;
- dietil {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfonato;
- 15 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina;
- 5-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina;
- 20 4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-b]azepina;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina;
- 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;
- 25 ácido {[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]metil}fosfónico;
- 5-[(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-acetil-2-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etanol;

5 5-acetil-2-{2,6-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-acetil-2-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

10 5-acetil-2-{2,3-difluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5-[4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)butanoil]-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

N-{3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propil}acetamida;

15 ácido {2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etoxi} acético;

1,1,1-trifluoro-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propan-2-ol;

20 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanol;

1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanocarboxamida;

25 1-[[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]carbonil]ciclopropanocarboxamida trifluoroacetato;

etil oxo[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetato;

1-{trans-3-[4-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)fenoxi]ciclobutil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

5-acetil-2-(4-{[trans-3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)ciclobutil]oxi}fenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina;

5 1-{2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]etil}urea;

2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]acetamida;

10 3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;

3-hidroxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona;

3-isopropoxi-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona;

15 5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero A;

3-amino-4-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]ciclobut-3-eno-1,2-diona. 1/2 trifluoroacetato;

20 5-acetil-2-[4-({trans-3-[2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}oxi)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina, isómero B;

(2S)-3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il]propano-1,2-diol;

5-acetil-2-[4-[(cis-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina;

25 5-acetil-2-[4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina;

2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]etanol;

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida;

3-oxo-3-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il]propanamida;

5 2-oxo-2-[2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-4(5H)-il]etanol;

4-acetil-2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina;

10 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-4-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]oxazolo[5,4-b]azepina; y

2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]fenil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquier reivindicación precedente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

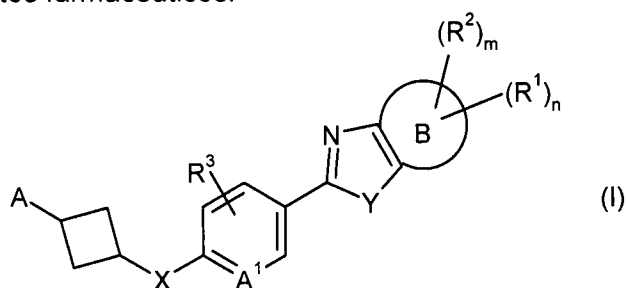
20 16. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 15 para su uso como un medicamento.

25 17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 15 para el tratamiento o la prevención del deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques, convulsiones, trastornos del sueño/vigilia, disfunciones cognitivas, narcolepsia, hipersomnia, obesidad, trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores,

síndrome de Down, ansiedad, estrés, trastornos cardiovasculares, inflamación, trastornos de dolor, particularmente dolor neuropático, o esclerosis múltiple.

Resumen

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo ciclobutoxi, los procesos para preparar los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso como productos farmacéuticos.



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application UCB PHARMA, S.A. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from DENONNE, Frédéric to UCB PHARMA, S.A., dated 26 November 2008 (26.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from CELANIRE, Sylvain to UCB PHARMA, S.A., dated 26 November 2008 (26.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VALADE, Anne to UCB PHARMA, S.A., dated 26 November 2008 (26.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DEFAYS, Sabine to UCB PHARMA, S.A., dated 26 November 2008 (26.11.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DURIEUX, Véronique to UCB PHARMA, S.A., dated 26 November 2008 (26.11.2008)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciliado(s) en 60, Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos, y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Bruselas

hoy de de

Allen MORRIS
Proxy and legal representative

POWER OF ATTORNEY

I (We) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciled in 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium

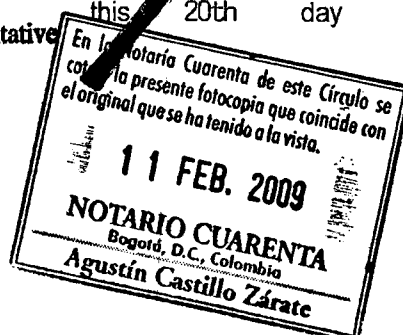
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Brussels

this 20th day of July 2007



192

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de . de
personalmente compareció ante mí Allen NORRIS

On this 20th day of July of 2007 personally
appeared before me Allen NORRIS

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es el Apoderado y Representante Legal

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the Proxy and
Legal Representative

de UCB PHARMA, S.A.

of UCB PHARMA, S.A.

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que
el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of Brussels
under date of 20 July 2007

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)



Damien HISSETTE
Notaire associé à Bruxelles - Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

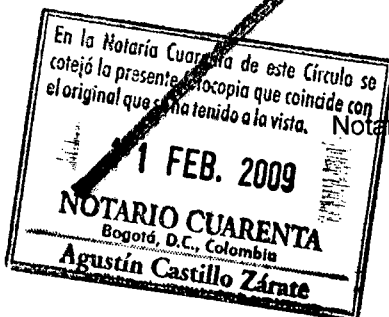
Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this day of of
personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)



Notary Public (Seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

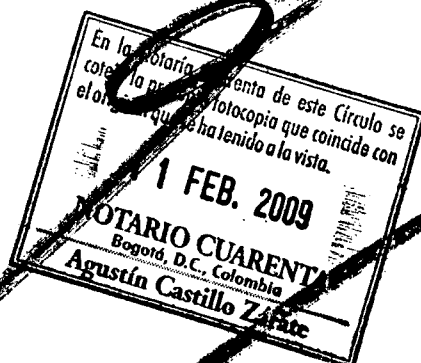
- 1. Pays: Belgique
- 2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
- 3. Agissant en qualité de: Notaire
- 4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels

Attesté

- 5. A Bruxelles
- 6. Le: 20/07/2007
- 7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
- 8. Sous le n°: 9805070720744644
- 9. Sceau/timbre:
- 10. Signature:



Jean-Paul Lignier



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **UCB PHARMA, S.A.**, con domicilio en Allée de la Recherche 60 B – 1070 Bruselas, Bélgica.

Hay un sello que dice:

ALLEN NORRIS
Apoderado y representante legal

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado – Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Bruselas

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado de Bruselas
Geassocieerde notaris et Brussel

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Bélgica
Este documento público
2. ha sido firmado por: Hisette, Damien
3. actuando en capacidad de: Notario
4. lleva el sello/timbre de: Notario Bruselas

Certificado

5. en Bruselas
6. El: 29/07/2007
7. por el Servicio Público federal de Asuntos extranjeros, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo
8. No. 9805070720744644
9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

SERVICIO PÚBLICO FEDERAL
DE ASUNTOS EXTRANJEROS
COMERCIO EXTERIOR Y COO-
PERACION PARA EL DESARROLLO
10. Firma

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.

11 FEB. 2009

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate



No. 10-083721- -00000-0000

Fecha: 2010-07-09 16:38:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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