

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PCT



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Ci

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366-00000-0000

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-1366

54. TITULO

COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

UCB PHARMA, S.A.

DOMICILIO

BRUSELAS, BELGICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

06-01-2011

AS: 115.217

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366- -00000-0000

ión

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

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

SOLICITANTE

Nombre: **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: Sylvain CELANIRE, Laurent PROVINS, Frédéric DENONNE, Anne VALADE.

Dirección: 116, Clos les Lauriers F-74930 Reignier, FR; c/o UCB PHARMA, S.A.
60, Allée de la Recherche B-1070 Brussels, BE; 27c Rue des Sables B-1000
Bruxelles, BE; c/o UCB PHARMA, S.A. 60, Allée de la Recherche B-1070 Brussels,
BE (respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Francia y Bélgica (respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2009/056758

Fecha

02.06.2009

Publicación Internacional No

WO 2009/147149 A1

Fecha

10.12.2009

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

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

06.06.2008

08104281.4

SI ☒NO ☐9 Comprobante de pago No. 10-94.463; 10-56.237; 10-102.854Fecha 06-012-2010

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

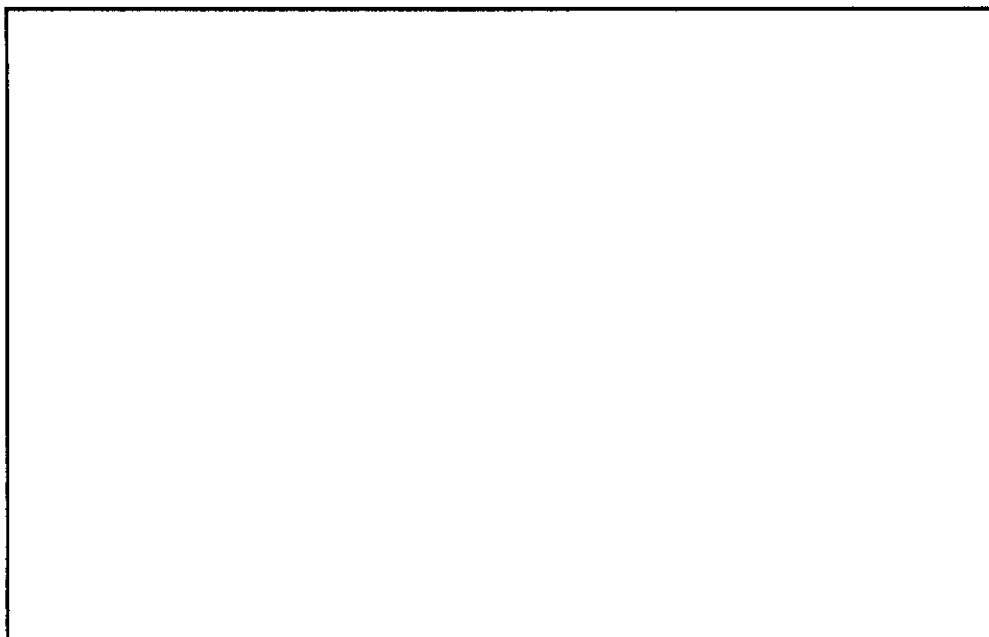
PI02-F06 (2009-12-04)

10

ANEXOS

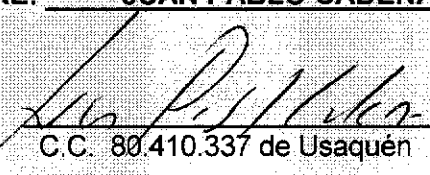
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ 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 \$ 364.000 (14*\$27.000).

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.

3
115217

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NOTA: 800174089-3

RECIBO OFICIAL DE DATA : 10 - 94,443
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366- -00000-0000

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
BRIGARD A CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	067754587	582752030	05/11/2010	77,479,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

115217⁴

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 56,237
FECHA : JULIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366-00000-0000

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

***** C O N S

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662466	08/07/2010	62,176,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL C.RECARSO AÑOS 4 a 3 P	389,000.00

TOTAL : \$ 389,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

✓
115672
115217

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 102,854
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366-00000-0000

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382749382	02/12/2010	27,674,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	6,000.00
TOTAL :			\$ 6,000.00

SON: SEIS 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.

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) 22 June 2010 (22.06.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference B0054_WO	
International application No. PCT/EP2009/056758	International filing date (day/month/year) 02 June 2009 (02.06.2009)

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 116, 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 Brahmi Khemais e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/EH4DBANM0

(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)(10) International Publication Number
WO 2009/147149 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/38 (2006.01) / A61K 31/445 (2006.01) ✓
 C07D 211/46 (2006.01) / A61K 31/4453 (2006.01) ✓
 C07D 213/75 (2006.01) / A61K 31/495 (2006.01) ✓
 C07D 295/192 (2006.01) / A61K 31/496 (2006.01) ✓
 C07D 295/096 (2006.01) / A61K 31/5355 (2006.01) ✓
 A61K 31/397 (2006.01) / A61K 31/5375 (2006.01) ✓
 A61K 31/40 (2006.01) / A61K 31/5377 (2006.01) ✓
 A61K 31/435 (2006.01) /

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/056758

(22) International Filing Date:

2 June 2009 (02.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08104281.4 6 June 2008 (06.06.2008) EP

(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): CELANIRE, Sylvain [FR/FR]; 320, chemin de l'Ecole, F-74160 Feigères (FR). PROVINS, Laurent [BE/BE]; c/o UCB PHARMA, S.A., 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE). DENONNE, Frédéric [BE/BE]; c/o UCB PHARMA, S.A., 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels

(BE). VALADE, Anne [FR/BE]; c/o UCB PHARMA, S.A., 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(74) Agent: UCB INTELLECTUAL PROPERTY; c/o UCB Pharma, S.a., 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

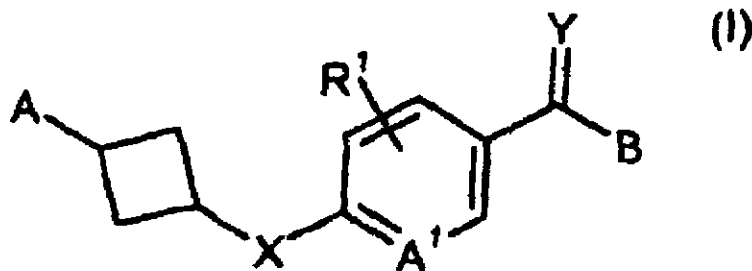
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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).

Published:

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

(54) Title: COMPOUNDS COMPRISING A CYCLOBUTOXY GROUP



(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, useful for the treatment and prevention of diseases or pathological conditions of the central nervous system including mild-cognitive impairments, Alzheimer's disease, learning and memory disorders, cognitive disorders, attention deficit disorder, attention-deficit hyperactivity disorder, Parkinson's disease, schizophrenia, dementia, depression, epilepsy, seizures, convulsions, sleep/wake and arousal/vigilance disorders such as hypersomnia and narcolepsy, pain and/or obesity.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intellectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Diciembre 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/14749 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 211/38 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01) A61K 31/4453 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(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.

(21) Numero de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/05675

(22) Fecha de Presentación Internacional:

02 de Junio de 2009 (02.06.2009)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

08104281.4 06 de Junio de 2008 (06.06.2008) EP

(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).

(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).

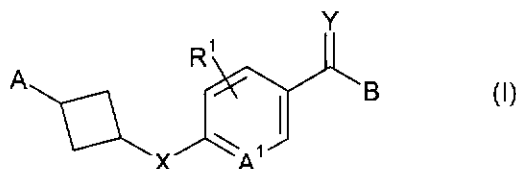
Publicado:

— con el informe internacional de búsqueda (Art. 21(3)).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos):
CELANIRE, Sylvain [FR/FR]; 116, Clos les Lauriers
F-74930 Reignier (FR); PROVINS, Laurent [BE/BE];
c/o UCB PHARMA, S.A. 60, Allée de la Recherche B-
1070 Brussels (BE); DENONNE, Frédéric [BE/BE];
27c Rue des Sables B-1000 Bruxelles (BE);
VALADE, Anne [FR/BE]; c/o UCB PHARMA, S.A. 60,
Allée de la Recherche B-1070 Brussels (BE).

(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 su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso como productos farmacéuticos, útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o estados patológicos del sistema nervioso central, incluida leve -deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, el aprendizaje y, trastornos de memoria, trastornos cognitivos, déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia, depresión, epilepsia, ataques, convulsiones, trastornos de sueño/ insomnio y la excitación/ vigilancia como hipersomnia y la narcolepsia, el dolor y / o la obesidad.

COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO CICLOBUTOXI

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

El receptor de histamina H_3 se conoce desde hace varios años, y fue identificado farmacológicamente en 1983 por Arrang, J.M. et al. (Nature 1983, 302, 832-837). Desde la clonación del receptor H_3 de la histamina humana en 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 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 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 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 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 bibliografía 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 según 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 de bibliografías anteriores (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 02/076925 se relaciona con compuestos de arilalquilaminas no imidazólicas como antagonistas del receptor H_3 de la histamina.

La solicitud de patente internacional WO 2004/037800 describe una clase de derivados de arilalcoxiamina como ligandos de H₃.

La solicitud internacional de patente WO 2006/136924 describe una clase de derivados de fenoxiciclobutil como antagonistas del receptor H₃.

5 La solicitud de patente US 2005/171181 divulga ciclobutil-arilaminas como moduladores del receptor H₃.

Las solicitudes internacionales de patentes WO 2006/132914 y WO 2007/038074 describen derivados de ciclobutil amina como moduladores del receptor H₃.

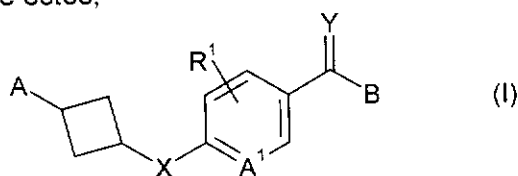
10 La solicitud internacional de patente WO 2008/128919 divulga compuestos que comprenden un grupo ciclobutoxi.

La Solicitud de patente europea n.º 08001308.9 describe 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]benzamida, 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)sulfanil]bencencarbotioamida, N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzamida y ciclobutiloxibenzamidas relacionadas como intermedios
15 sintéticos implicados en la preparación de ligandos del receptor H₃.

La solicitud internacional de patente n.º PCT/EP2009/050719 divulga N-(2-oxoazepan-3-il)-4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzamida y N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzamida y la ciclobutiloxibenzamida relacionada como intermedios sintéticos empleados en la preparación de ligandos de receptores H₃.

20 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) pueden actuar como ligandos del receptor H₃ 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
25 todas las posibles mezclas de estos,



donde

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

30 A¹ es CH, C-halógeno, C-alcoxi o N;

Y es O o S;

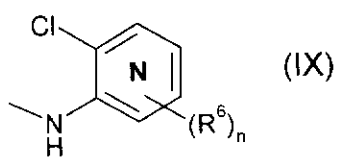
B es un grupo amino, sustituido o no sustituido, que está enlazado al grupo carbonilo o tiocarbonilo a través de un nitrógeno amínico;

X es O o S; y

35 R₁ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo o halógeno o C₁₋₆ alcoxi.

Particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) diferentes de N-(2-oxoazepan-3-il)-4-[(trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzamida.

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que X es O e Y es O, B es diferente de un grupo de fórmula (IX),

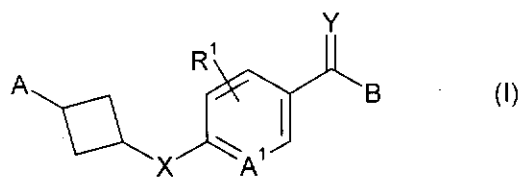


en la que R^6 se selecciona del grupo que comprende o que consiste en sulfonilo, amino, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acilo, alquil C_{1-6} -arilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenil C_{2-6} -arilo sustituido o no sustituido, alquinil C_{2-6} -arilo sustituido o no sustituido, alquinil C_{2-6} -heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C_{2-6} -cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C_{2-6} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C_{2-6} -cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C_{2-6} -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -carboxi sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -acilo sustituido o no sustituido, aril-acilo sustituido o no sustituido, heteroaril-acilo sustituido o no sustituido, (hetero)cicloalquil C_{3-8} -acilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -alcoxi sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -alcoxi sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -aminocarbonilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, acilaminocarbonilo, ureido, alquil C_{1-6} -ureido sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -carbamato sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -amino sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -sulfonilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -sulfonilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -sulfanilo sustituido o no sustituido, alquil C_{1-6} -sulfonilamino sustituido o no sustituido, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} -aminosulfonilo sustituido o no sustituido, hidroxil, alquil C_{1-6} -hidroxil sustituido o no sustituido, fosfonato, alquil C_{1-6} -fosfonato sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, carboxi, oxo y tioxo;

R^7 es Cl o NH_2 ; y
 n es igual a 0, 1, 2 ó 3.

Incluso más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) donde B es un grupo amino diferente de $-NH_2$.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



donde

A es un grupo amino sustituido o no sustituido el cual está enlazado al grupo ciclobutilo a través de un nitrógeno amínico;

A^1 es CH, C-halógeno, C-alcoxi o N;

Y es O o S;

5 Y es O o S; y

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

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

Los grupos "alquilo" según la presente invención pueden ser sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de grupos alquilo según la presente invención son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Un grupo alquilo preferido es el isopropilo.
15

Los grupos "alquilo" pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes que incluyen halógeno.

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

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

El término hidrógeno como es usado aquí abarca todas las formas isotópicas del átomo de hidrógeno.

El término " C_{1-6} -alquil hidroxi", como es usado aquí, se refiere a un alquilo como el definido anteriormente sustituido por uno o más "hidroxi".

25 El término " C_{3-8} cicloalquilo", 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. Ejemplo de grupos cicloalquilo C_{3-8} según la presente invención son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un cicloalquilo C_{3-8} preferido es ciclobutilo.

30 El término " C_{3-8} cicloalquenil" como es usado aquí representa un grupo monovalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico parcialmente no saturado.

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

35 El término "alquileno", 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.

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

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

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

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 independientemente seleccionados de

5 halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi como los aquí definidos.

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

El término "heteroarilo" como se usa aquí representa un grupo arilo como se define aquí anteriormente, en el que uno o más de los átomos de carbono se han sustituido por uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o N.

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

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

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

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

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

El término "alcoxi", como se usa aquí, representa un grupo de fórmula -OR^a en la que R^a es un grupo alquilo o arilo, como se define anteriormente.

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

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

El término "tiocarbonilo", como se usa aquí, representa un grupo de fórmula -C(=S)-.

El término "acilo", como se usa aquí, representa un grupo de fórmula -C(=O)R^b en la que R^b es alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-hidroxi, alquil C₁₋₆-amino o alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, como se define aquí.

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

El término "heterocicloalquilo de 3-8 miembros", como se usa aquí, representa un cicloalquilo C₃₋₈ como se define aquí anteriormente en el que uno, dos o tres átomos de carbono están sustituidos por uno, dos o tres átomos seleccionados de O, S o N. El heterocicloalquilo puede estar no sustituido, o puede estar sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a, uno o más, típicamente uno, dos o tres, restos seleccionados alquilo, halógeno, hidroxi, carbonilo, amino, cicloalquilo C₃₋₈ y alquil C₁₋₆-hidroxi como se definen aquí.

40 Ejemplos de heterocicloalquilo de 3-8 miembros según la presente invención son morfolinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, piperidinilo, 4-isopropilpiperazinilo, 4-hidroxipiperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, pirrolidinilo, 3,3-difluoropirrolidinilo, 4-

acetilpiperazinilo, 2-metilpirrolidinilo, (2S)-2-metilpirrolidinilo, (2R)-2-metilpirrolidinilo, 3-hidroxiacetidinilo, 4-oxoimidazolidinilo, 2-(metoximetil)pirrolidinilo, 4-hidroxiisoxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, 3-oxopirazolidinilo, 1,4-oxazepanilo, 4-carbamoilpiperidinilo y 4-oxopiperidinilo.

5 El término " C_{3-8} -(hetero)cicloalquil acilo" como es usado aquí se refiere a un grupo heterocicloalquilo de 3-8 miembros que tiene un sustituyente acilo como el definido aquí anteriormente. Un ejemplo de "(hetero)cicloalquil C_{3-8} -acilo" es 4-acetilpiperazinilo.

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

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

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

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

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

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

20 El término "grupo amino", como se usa aquí, representa un grupo alifático de fórmula $-NR^cR^d$ en la que R^c y R^d son independientemente grupos hidrógeno, "alquilo C_{1-6} ", "alquenilo C_{2-6} ", "alquinio C_{2-6} ", "cicloalquilo C_{3-8} ", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C_{1-6} -cicloalquilo" o "alquil C_{1-6} -heterocicloalquilo"; o un grupo cíclico de fórmula $-NR^cR^d$ en la que R^c y R^d están enlazados junto con N preferiblemente para formar un
25 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, más preferiblemente 5 a 7 miembros, como se define aquí.

Ejemplos de "grupos amino" según la presente invención son morfolin-4-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-hidroxipiperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3-
30 hidroxiazetidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, (3-cloropiridin-4-il)amino, (2,2,2-trifluoroetil)amino, 2-metilpirrolidin-1-ilo, (2S)-2-metilpirrolidin-1-ilo, (2R)-2-metilpirrolidin-1-ilo, 4-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxiisoxazolidin-2-ilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 3-oxopirazolidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo y 4-oxopiperidin-1-ilo.

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

El término "carbamoil" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

40 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.

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

El término "C₃₋₈-cicloalquil amino", como es usado aquí, representa un grupo C₃₋₈ cicloalquilo sustituido por un grupo amino como el definido anteriormente.

5 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.

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

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

El término "C₁₋₆-alquil carboxi", como es usado aquí se refiere a un C₁₋₆ alquilo sustituido por un grupo carboxi.

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

15 El término "alcoxicarbonil" se refiere al grupo -C(O)OR^g donde R^g incluye "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alqueniil", "C₂₋₆ alquinil", "C₃₋₈ cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁₋₆-alquil arilo" o "C₁₋₆-alquil heteroarilo", "C₂₋₆-alquil cicloalquilo", "C₁₋₆-alquil heterocicloalquilo". Ejemplos de alcoxicarbonilo según la presente invención son terc-butoxicarbonilo y metoxycarbonilo.

20 El término "C₁₋₆-alquil alcoxicarbonilo" se refiere a un C₁₋₆ alquilo que tiene un alcoxicarbonilo como el definido aquí anteriormente como sustituyente.

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 alquilo sustituido por un aciloxi como el definido aquí anteriormente.

25 El término "acilaminocarbonil" se refiere al grupo -C(O)NR^hC(O)Rⁱ donde R^h y Rⁱ representan independientemente hidrógeno, "C₁₋₆ alquil", "C₂₋₆ alqueniil", "C₂₋₆ alquinil", "C₃₋₈ cicloalquil", "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "C₁₋₆-alquil arilo" o "C₁₋₆-alquil heteroarilo", "C₂₋₆-alquil cicloalquilo", "C₁₋₆-alquil heterocicloalquilo".

30 El término "ureido" como es usado aquí se refiere a un grupo de fórmula -NRⁱC(O)NR^cR^d donde Rⁱ 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. Rⁱ es típicamente hidrógeno o C₁₋₄ alquil.

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

35 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 alquilo sustituido por un carbamato como el definido aquí anteriormente.

40 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 arilo" o " C_{1-6} -alquil heteroarilo", " C_{2-6} -alquenil arilo", " C_{2-6} -alquenil heteroarilo", " C_{2-6} -alquinil arilo", " C_{2-6} -alquinil heteroarilo", " C_{1-6} -alquil cicloalquilo" o " C_{1-6} -alquil heterocicloalquilo".

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

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} alquilo sustituido por un sulfoniloxi como el definido aquí anteriormente.

El término "aminosulfonil" como es usado aquí se refiere a un grupo de 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.

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

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 sulfinilo" como es usado aquí se refiere a un C_{1-6} alquilo 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.

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

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

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

El término "fosfonato", como se usa aquí, se refiere a un grupo de fórmula $-\text{P}(\text{O})-(\text{OR}^m)_2$ en la que R^m es un grupo alquilo como se define aquí.

El término "alquil C_{1-6} -fosfonato" se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un "fosfonato" como se describe aquí anteriormente.

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".

"Sustituido o no sustituido", como se usa aquí, excepto que esté restringido de otro modo por la definición de los sustituyentes individuales, debe significar que los grupos presentados anteriormente, como "alquilo C_{1-6} ", "alquenilo C_{2-6} ", "alquinilo C_{2-6} ", "arilo" y "heteroarilo", etc., pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C_{1-6} ", "alquenilo C_{2-6} ", "alquinilo C_{2-6} ",

"cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo", "amino", "halógeno", "hidroxi" y similares.

En una realización según la presente invención, A representa un grupo de fórmula -NR²R³ en la que R² y R³ son grupos alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-arilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido enlazado al grupo ciclobutilo a través de un átomo de nitrógeno.

En otra realización según la presente invención, A es un grupo -NR²R³ en el que R² y R³ son independientemente alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido enlazado al grupo ciclobutilo a través de un átomo de nitrógeno.

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

En otra realización particular según la presente invención, A representa un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o que consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no sustituido, azepan-1-ilo sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido.

En una realización particular según la presente invención, A es seleccionado de piperidin-1-il sustituido o no sustituido, y pirrolidin-1-il sustituido o no sustituido.

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

Generalmente, A¹ puede ser CH, C-F, C-Cl, C-O-CH₃ o N. En una realización particular, A¹ es CH, C-F o C-Cl. En otra realización particular, A¹ es CH.

En una realización según la presente invención, B representa un grupo de fórmula -NR⁴R⁵ en la que R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que al menos uno de R⁴ y R⁵ sea diferente de hidrógeno. Ejemplos típicos de tales grupos -NR⁴R⁵ son (3-cloropiridin-4-il)amino, (4-aminopiridin-3-il)amino y (2,2,2-trifluoroetil)amino.

En otra realización según la presente invención, B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido enlazado al grupo carbonilo o tiocarbonilo a través de un átomo de nitrógeno.

En otra realización particular según la presente invención, B representa un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o que consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no

sustituido, tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, azetidin-1-ilo sustituido o no sustituido, imidazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, isoxazolidin-2-ilo sustituido o no sustituido, 1,3-tiazolidin-3-ilo sustituido o no sustituido, pirazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido y 1,4-oxazepan-4-ilo sustituido o no sustituido.

5 Ejemplos típicos de B según la invención incluyen morfolin-4-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-hidroxipiperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxiisoxazolidin-2-ilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 3-oxopirazolidin-1-ilo, 4-hidroxiisoxazolidin-2-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo y 4-oxopiperidin-1-ilo.

En una realización particular según la presente invención, B se selecciona de piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido o 1,4-oxazepan-4-ilo sustituido o no sustituido.

15 En otra realización particular según la presente invención, B se selecciona entre piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido o morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido.

En una realización particular según la presente invención, X es O. En otra realización particular según la presente invención, X es S.

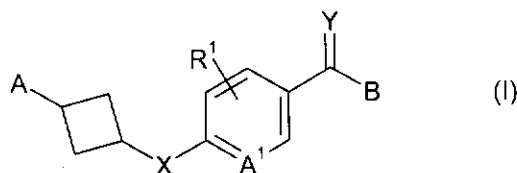
20 En una realización particular según la invención, Y es O. En otra realización particular según la presente invención, Y es S.

En una realización según la presente invención, R¹ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆ o halógeno.

En otra realización según la presente invención, R¹ es hidrógeno, metoxi, cloro o flúor.

25 En una realización particular según la presente invención, R¹ es hidrógeno.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



30

donde

A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido enlazado al grupo ciclobutilo a través de un átomo de nitrógeno;

A¹ es CH C-Cl, C-F o C-O-CH₃;

35 Y es O;

B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido enlazado al grupo carbonilo vía un átomo de nitrógeno; o B es un grupo de fórmula -NR⁴R⁵ en la que R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, arilo

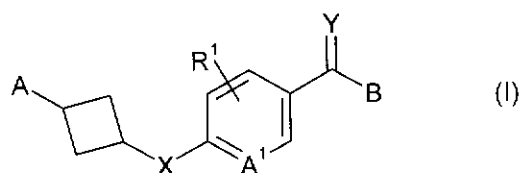
sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, con la condición de que al menos uno de R^4 y R^5 sea distinto de hidrógeno.

X es O; y

R^1 es hidrógeno, cloro, flúor o metoxi.

5

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



10

donde

A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o que consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no sustituido, azepan-1-ilo sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido;

15

A^1 es CH C-Cl, C-F o C-O-CH₃;

Y es O;

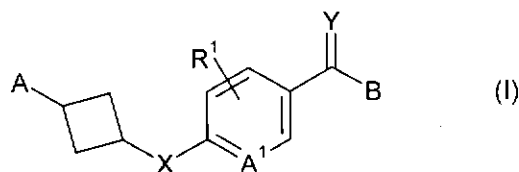
B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o que consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no sustituido, tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, azetidin-1-ilo sustituido o no sustituido, imidazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, isoxazolidin-2-ilo sustituido o no sustituido, 1,3-tiazolidin-3-ilo sustituido o no sustituido, pirazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido y 1,4-oxazepan-4-ilo sustituido o no sustituido. X es O; y

25

R^1 es hidrógeno, cloro, flúor o metoxi.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,

30



donde

A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado entre los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido o pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido;

35

A^1 es CH;

Y es O;

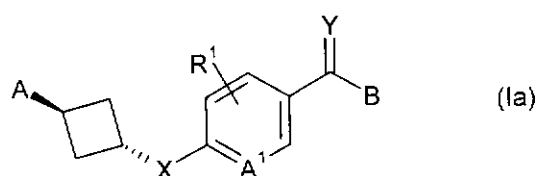
B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado entre los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido o morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido;

5

X es O; y

R¹ es hidrógeno.

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

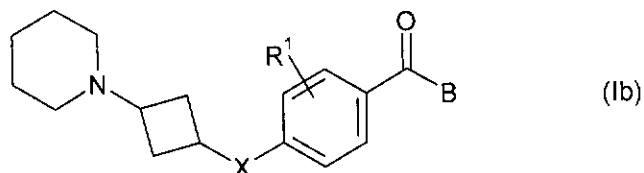


en la que A, A¹, B, X, Y y R¹ son tal como se definen anteriormente.

15

Las realizaciones descritas anteriormente para A, A¹, X, Y, B y R¹ en compuestos de fórmula (I) también se aplican a A, A¹, X, Y, B y R¹ en compuestos de fórmula (Ia).

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



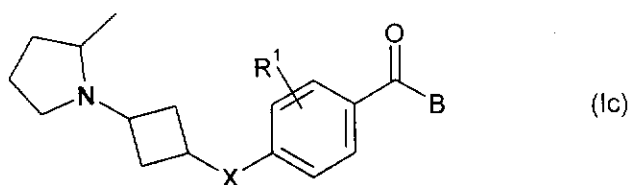
en la que X y R¹ son como se definen anteriormente; y

25

B es un heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido que está enlazado al carbonilo a través de un nitrógeno amínico.

Las realizaciones descritas aquí anteriormente para R¹ y X en compuestos de fórmula (I) también se aplican a R¹ y X en compuestos de fórmula (Ib).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ic), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente
30 aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



donde X y R¹ son como se definen en la presente; y

B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que está enlazado al carbonilo a través de un nitrógeno amínico.

5 Las realizaciones descritas anteriormente en la presente para R¹ y X en compuestos de fórmula (I) también se aplican a R¹ y X en compuestos de fórmula (Ic).

Según una realización específica de compuestos de fórmula (I) y (Ib), los grupos A y X unidos al ciclobutilo en el resto A-ciclobutil-X están en una configuración trans.

10

Ejemplos de compuestos según la presente invención son:

- 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 4,4-difluoro-1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidina;
 1-{trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 15 1-isopropil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-ol;
 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina;
 1-{trans-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 1,1-dióxido de 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina;
 20 1-(trans-3-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenoxi}ciclobutil)piperidina;
 1-acetil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina; y
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}azetidín-3-ol;
 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-{4-[(trans-3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 25 4-{4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 4-{4-[(trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 4-{[4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]fenil]carbonotioil}morfolina;
 4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 1-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidín-4-ona;
 30 4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 1-[trans-3-(3-cloro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 2-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidín-4-ol;
 1-{trans-3-[3-cloro-4-(1,3-tiazolidín-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 35 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}pirazolidín-3-ona;
 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidín-4-ol;
 4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida;
 1-{trans-3-[3-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 40 4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 1-[trans-3-(4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;

2-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidin-4-ol;
 1-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-ona;
 1-{trans-3-[4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 1-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida;
 5 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidin-4-ona;
 1-[trans-3-(3-fluoro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-{3-metoxi-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidin-4-ona;
 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 10 4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 1-{trans-3-[3-fluoro-4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina; y
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}piperidin-4-ona.

15 Los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor H_3 de la histamina. En una realización estos son antagonistas del receptor H_3 de la histamina; en otra realización estos son agonistas inversos del receptor H_3 de la histamina.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen particularmente propiedades farmacológicas favorables, es decir tienen una buena
 20 afinidad al receptor H_3 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
 25 hERG.

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

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

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

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
 35 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.

40 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.

5 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.

10 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 estas, a menos que la forma isomérica particular sea referida específicamente.

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

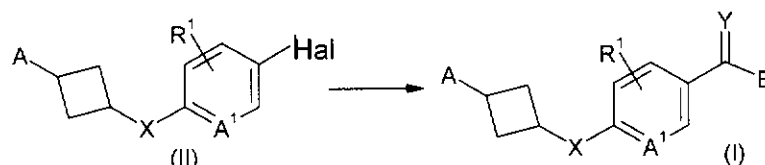
Los compuestos según la presente invención pueden existir en formas polimórficas diferentes. Aunque no sea explícitamente indicado en la fórmula anterior, tales formas son incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 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 según la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los profármacos son compuestos que comprenden
25 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
30 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), alcoxicarbonilo (tal como etoxicarbonil), trialkylsilyl (tal como trimetil y trietilsilyl), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinil), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfinil, sulfinil y similares. Los compuestos que comprenden los grupos
35 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,
40 American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

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

- 5 **A.** Según una realización, los compuestos de fórmula (I) en la que Y es O, se pueden preparar mediante aminocarbonilación de un compuesto de fórmula (II) según la ecuación

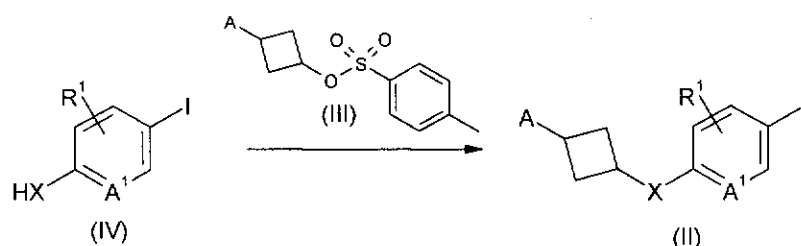


- 10 en la que Hal es yodo o bromo, Y es O, teniendo A, A¹, R¹, X y B la misma definición que en la fórmula general anterior para compuestos de fórmula (I).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una fuente de monóxido de carbono, tal como hexacarbonilmolibdeno, un catalizador adecuado, tal como acetato de paladio, y una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tetrahidrofurano seco, y bajo irradiación con microondas según el método descrito por Letavic M. y otros en Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2339-2343, o según cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) por intercambio de halógeno por litio en presencia de butyllitio u otros agentes liberadores de litio con los que estará familiarizado un experto en la materia, seguido de tratamiento con dióxido de carbono o cloroformiato de etilo o cualquier otro tipo de reactivo adecuado con el que esté familiarizado un experto en la materia. Posteriormente, los ácidos carboxílicos o ésteres resultantes se convierten fácilmente en las amidas deseadas mediante cualquier método con el que esté familiarizado un experto en la materia.

A.1. Algunos compuestos de fórmula (II) en la que A¹ es CH o C-halógeno se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) según la ecuación



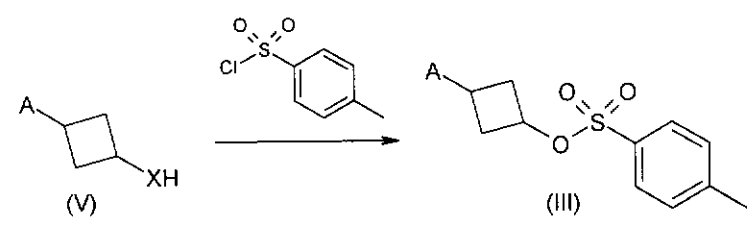
- 30 en la que A¹ es CH o C-halógeno, teniendo A, R¹ y X la misma definición que en la fórmula general anterior para compuestos de fórmula (I).

Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo N,N-dimetilacetamida, en una atmósfera inerte, a una temperatura que oscila de 50°C a 80°C, o en cualesquiera otras condiciones

que el experto en la técnica considerará apropiadas, y según métodos convencionales conocidos por él.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar según cualesquiera métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

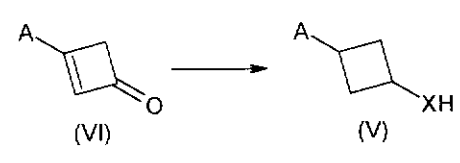
Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con cloruro de p-toluenosulfonilo según la ecuación



en la que X es O y A tiene la misma definición como se describe anteriormente para compuestos de fórmula (I).

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 según cualquier método convencional conocido por el hombre versado en el arte.

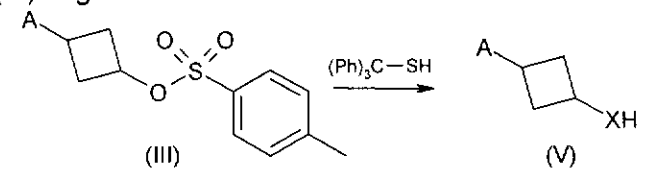
Los compuestos de fórmula (V) en la que X es O se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI), según la ecuación



en la que X es O y A tiene la misma definición como se describe anteriormente para compuestos de fórmula (I).

Esta reacción se puede llevar a cabo usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, en un disolvente prótico tal como etanol, a una temperatura que oscila de 0°C a 60°C, o según cualquier método convencional conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (V) en la que X es S se pueden preparar a partir de compuesto de fórmula (III) según la ecuación:

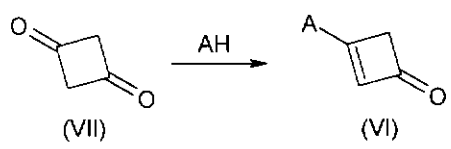


en la que X es S y A tiene la misma definición como se describe anteriormente para compuestos de fórmula I.

Esta reacción se puede llevar a cabo según el método descrito por Oh, C.-H. y Sho, J.-H. en Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 50-55, es decir, usando trifenilmetiltiol en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) y un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida), a una temperatura que oscila de 0°C a 100°C, en una atmósfera inerte

(argón o nitrógeno), seguido de la desprotección del grupo trifenilmetilo usando un sistema reductor de ácido trifluoroacético/trietilsilano. Como alternativa, este esquema de reacción se puede llevar a cabo según cualquier otro método convencional conocido por el experto en la técnica.

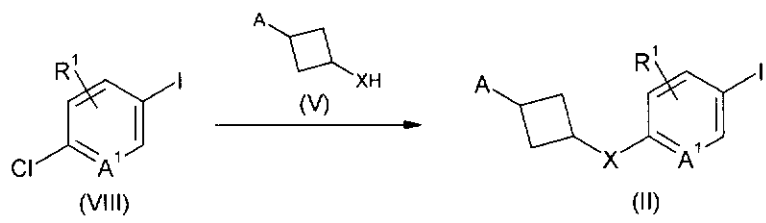
5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar a partir de ciclobutano-1,3-diona (VII) mediante reacción con una amina de fórmula AH, según la ecuación



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

Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano, a una temperatura que oscila de 0°C a 60°C, o según cualquier método convencional conocido por el experto en la técnica. La ciclobutan-1,3-diona está comercialmente disponible, o se puede preparar según cualquier método convencional conocido por la persona experta en la técnica.

15 **A.2.** Algunos compuestos de fórmula (II) en la que A¹ es N se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (V) según la ecuación



20 en la que A¹ es N, teniendo A, R¹ y X la misma definición como en la fórmula general anterior para compuestos de fórmula (I). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como terc-butilato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida, entre 25 y 120°C, o según cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

B. Según otra realización, algunos compuestos de fórmula (I) en la que Y es S se pueden preparar mediante tionación de los compuestos carbonílicos progenitores de fórmula (I) en la que Y es O. Esta reacción se puede llevar a cabo con el reactivo de Lawesson en tetrahidrofurano, o según cualesquiera otros métodos conocidos por el experto en la técnica.

35 Los ejemplos de intermediarios sintéticos usados para la síntesis de compuestos de fórmula (I) según la presente invención son:

- 3-oxociclobut-1-en-1-olato de N-ciclohexilciclohexanaminio;
- 3-piperidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona;

cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol;
 4-metilbencenosulfonato de cis-3-piperidin-1-ilciclobutilo;
 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona;
 5 cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol;
 4-metilbencenosulfonato de cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutilo;
 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]-2-metilpirrolidina;
 (2S)-1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]-2-metilpirrolidina;
 (2R)-1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]-2-metilpirrolidina;
 10 4-bromobencenosulfonato de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutilo;
 ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]sulfanil]benzoico;
 1-[trans-3-(4-bromofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)ciclobutil]piperidina;
 15 1-[trans-3-(4-bromo-2-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-3-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico;
 ácido 3-fluoro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico;
 20 ácido 3-metoxi-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico;
 ácido 3-cloro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico; y
 ácido 2-cloro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico.

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

Por ejemplo, los compuestos según la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones patológicas del sistema nervioso central que
 30 incluyen deterioros cognitivos leves, enfermedad de Alzheimer, 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 narcolepsia, dolor y/u obesidad.

35 Además, los compuestos según 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 bibliografía que la combinación de ligandos del receptor H_3 con un AED puede producir efectos sinérgicos aditivos sobre la eficacia con efectos secundarios reducidos tales como problemas de vigilancia, sedación o cognitivos
 40 dismimuidos.

Además, los compuestos de fórmula general (I) solos o en combinación con un antagonista H_1 de la histamina pueden también ser usados para el tratamiento de trastornos alérgicos de las vías respiratorias superiores.

5 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 M_2 muscarínico, pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, y trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

10 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).

15 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 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, 20 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 obesidad; o para el 25 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 la neuropatía diabética, neuralgia postherpética; neuralgia trigeminal, neuropatía periférica 30 postraumática, dolor del miembro fantasma, con cáncer y neuropatías inducidas por tratamiento con agentes antineoplásicos, dolor debido a daño del nervio asociado con enfermedad desmielinizante tal como esclerosis múltiple, neuropatía asociada con VIH, dolor postoperatorio; dolor corneal, dolores obstétricos (alivio del dolor durante el parto o después de la sección de cesárea), dolor visceral, dolor inflamatorio tal como el asociado 35 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.

40 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) según la presente invención pueden ser usados como un medicamento.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) según 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, hypersomnia, 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.

5

10

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

15

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de dicho 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, hypersomnia, 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.

20

25

En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una 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.

30

35

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 según la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o la afección.

El compuesto es convenientemente administrado en cualquier forma de 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.

40

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

Por "curativo" se entiende la eficacia en tratar un episodio sintomático 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 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 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 equilibrio y coordinación deteriorados. Conforme 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 de 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 de la piel; y interrupciones del sueño.

La expresión "síndrome de Down", como se usa aquí, se refiere a una anomalía cromosómica, habitualmente debida a una copia adicional del 21.^{er}

cromosoma. Este síndrome, habitualmente aunque no siempre da como resultado retraso mental y otras patologías. 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.

5 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.

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

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 disminución de las
15 capacidades mentales, especialmente la memoria. La persona tendrá problemas al hacer cosas que él 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
20 personalidad, haciéndose agresiva, paranoica o deprimida.

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
25 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
30 tragar y/o dolor abdominal.

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
35 diarias. Las personas que están deprimidas pueden sentirse "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
40 sexo; energía disminuida, fatiga, ser "más lento"; dificultad para concentrarse, recordar, tomar decisiones; insomnio, despertarse temprano en la mañana o quedarse dormido; pérdida de peso y/o apetito o comer demasiado y subir 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, 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 algunas veces convulsiones, espasmos musculares y pérdida del conocimiento. 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 desequilibrio de las sustancias químicas de señalización nerviosa llamados neurotransmisores o alguna combinación de estos factores. El tener un ataque no necesariamente significa que una persona tenga epilepsia. Solamente cuando una persona ha tenido dos o más ataques él 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 de este en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 Para preparar una composición farmacéutica según la invención, uno o más de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este es íntimamente mezclado con un diluyente o portador farmacéutico según técnicas de composición farmacéuticas convencionales conocidas por el profesional 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 según 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 alginico, 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.

35 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 plástico o recipientes de infusión.

40 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, 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 rutinariamente usados por los farmacéuticos.

- 5 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) en composiciones para la administración oral es al menos del 0.5% en peso y puede ser
10 hasta del 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 compuesto de fórmula (I) presente es al menos del 0.5% en peso y puede ser hasta del 33% en peso
15 con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones 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
20 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
25 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 RMN son registrados en un Espectrómetro BRUKER AVANCE 400 RMN ajustado con una estación de trabajo Linux corriendo el programa XWIN RMN 3.5 y
30 un cabezal de sonda 5 mm $^1\text{H}/\text{BB}$ inverso, o BRUKER DRX 400 RMN ajustado con un SG Fuel corriendo el programa XWIN RMN 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.
35

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
40 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

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. 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

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 espectrómetro de masas de trampa de iones FINNIGAN LCQ. 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.

Las mediciones por espectrometría de masas en modo DIP/EI son realizadas como sigue: las muestras se vaporizan calentando la sonda desde 50°C hasta 250°C en 5 min. Los espectros de EI (impacto electrónico) se registran usando un espectrómetro de masas de cuadrupolos en tándem FINNIGAN TSQ 700. La temperatura de la fuente es fijada a 150°C.

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 µm) 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 µl) 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.

Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución se realizan en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Waters LCT con una fuente ESI y un equipo Waters Acquity UPLC (columna: BEH C18 (1.7µm, 2.1 × 50 mm)) con un detector de fotodiodos. El gradiente va de 98 % de solvente A (formiato amónico acuoso (63 mg/l), amoniaco acuoso al 30 % (50 µl/l)) hasta 95 % de acetonitrilo y vuelve al inicio en 6 min. Los parámetros de la fuente son los siguientes: Voltaje capilar de ESI 2.5 kV, voltaje focal

135 V, temperatura de la fuente 135°C, temperatura de desolvatación 350°C, flujo del gas que atraviesa el cono 20 L/Hr (Nitrogen), flujo de gas de desolvatación 800 L/Hr. El detector se ajusta con un tubo de vuelo a 7.2 KV y un detector MCP a 2500 V.

La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25°C en disoluciones al 1% en metanol, 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.

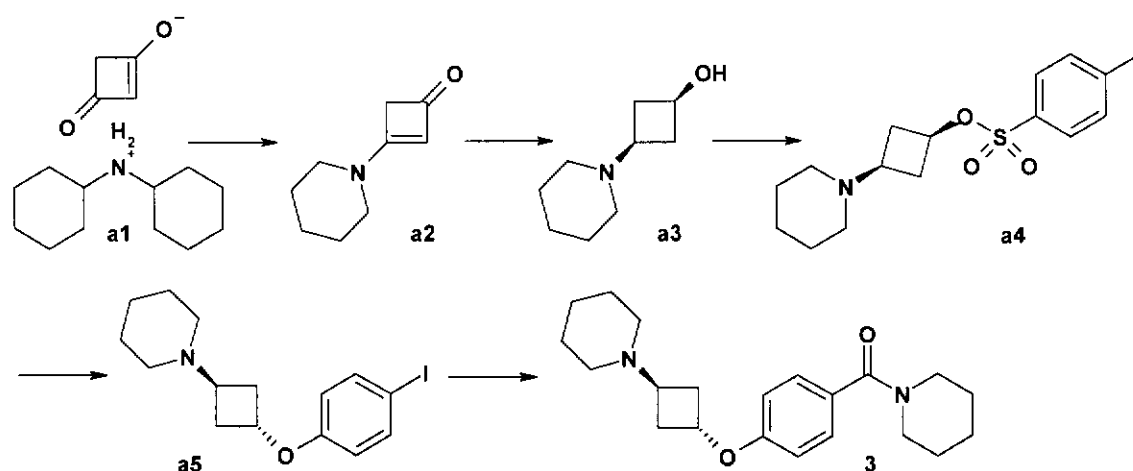
Las separaciones cromatográficas preparativas son realizadas en silicagel 60 Merck, tamaño de partícula 15–40 µm, referencia 1.15111.9025, usando columnas de compresión axial Novasep (80 mm i.d.), tasas de flujo entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de silicagel y mezclas solventes como las descritas en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

Las separaciones en fase inversa se llevan a cabo utilizando 500 g de gel de sílice Kromasil C18 10 µm (condiciones ácidas o neutras) o Phenomenex Gemini C18 10 µm (condiciones básicas) en columnas ID de 8-cm con una velocidad de flujo de 150 ml/min. Los productos se detectan a 215 nm a no ser que se especifique lo contrario.

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

Los experimentos que requieren irradiación de microondas se llevan a cabo en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty mejorado con la versión 2.0 del programa de funcionamiento. Los experimentos se llevan a cabo para alcanzar la temperatura requerida tan rápidamente como sea posible (potencia de irradiación máxima: 400 W, sin enfriamiento externo).

Ejemplo 1. Síntesis de 1-{trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina 3.



1.1 Síntesis de 3-piperidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona a2.

Ácido trifluoroacético (64 ml, 0,825 mol, 1,1 eq) se añadió durante 10 minutos a una suspensión agitada de N-ciclohexilciclohexanaminio 3-oxociclobut-1-en-1-olato a1

(200 g, 0,75 mol, 1 eq) en dioxano (1 l). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y se lavó con dioxano (300 ml). El filtrado se agitó entonces a temperatura ambiente y se trató gota a gota con piperidina (96 ml, 0,975 moles, 1,3 eq) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 30°C durante la adición (20 minutos) con un baño de agua. El dioxano se eliminó entonces a presión reducida y el aceite resultante se recogió en diclorometano (400 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico (400 ml), agua (400 ml), una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (400 ml) y salmuera (400 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 90,7 g de un sólido rojo. El sólido se purificó entonces mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98:1,8:0,2) para dar 74,8 g de 3-piperidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona **a2**.

Rendimiento: 66%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,47 (s, 1 H), 3,22 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 1,53 (m, 6 H).

1.2 Síntesis de cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol **a3**.

Una disolución de 3-piperidin-1-ilciclobut-2-en-1-ona **a2** (10 g, 66,1 mmoles, 1 eq) en etanol (200 ml) se trató con porciones de borohidruro de sodio (8,76 g, 231 mmoles, 3,5 eq). Al final de la adición, la mezcla se agitó a 50°C durante 12 h, enfriada hasta 20°C y tratada con acetona (20 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Esta capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y después se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, (diclorometano/metanol/amoniaco 95:4,5:0,5) para dar 8 g de cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol **a3** como un sólido blanco.

Rendimiento: 78%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 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).

1.3 Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de cis-3-piperidin-1-ilciclobutilo **a4**.

Una disolución de cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol **a3** (1,0 g, 6,44 mmoles, 1,0 eq) y *N*-metilimidazol (1,03 ml, 12,88 mmoles, 2,0 eq) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,1 g, 10,95 mmoles, 1,7 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 48 h, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1,8 g de un aceite rojo. Este aceite se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 99:0,9:0,1) para producir 1,1 g de 4-metilbencenosulfonato de cis-3-piperidin-1-ilciclobutilo **a4** como un sólido naranja.

Rendimiento: 55%.

LC-MS (MH^+): 310.

1.4 Síntesis de 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina **a5**.

Una disolución de *para*-yodofenol (15,46 g, 70,29 mmoles, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilacetamida seca (65 ml) se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 3,37 g, 84,35 mmoles, 1,8 eq) en atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se
5 añadió 4-metilbencenosulfonato de *cis*-3-piperidin-1-ilciclobutilo **a4** (14,5 g, 46,86 mmoles, 1 eq) y la mezcla se agitó a 80°C toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 98:2 hasta 93:7) para dar 11.5 g de 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina **a5** como un aceite naranja.

Rendimiento: 69%.

LC-MS (MH⁺): 358.

1.5 Síntesis de 1-{trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina **3**.

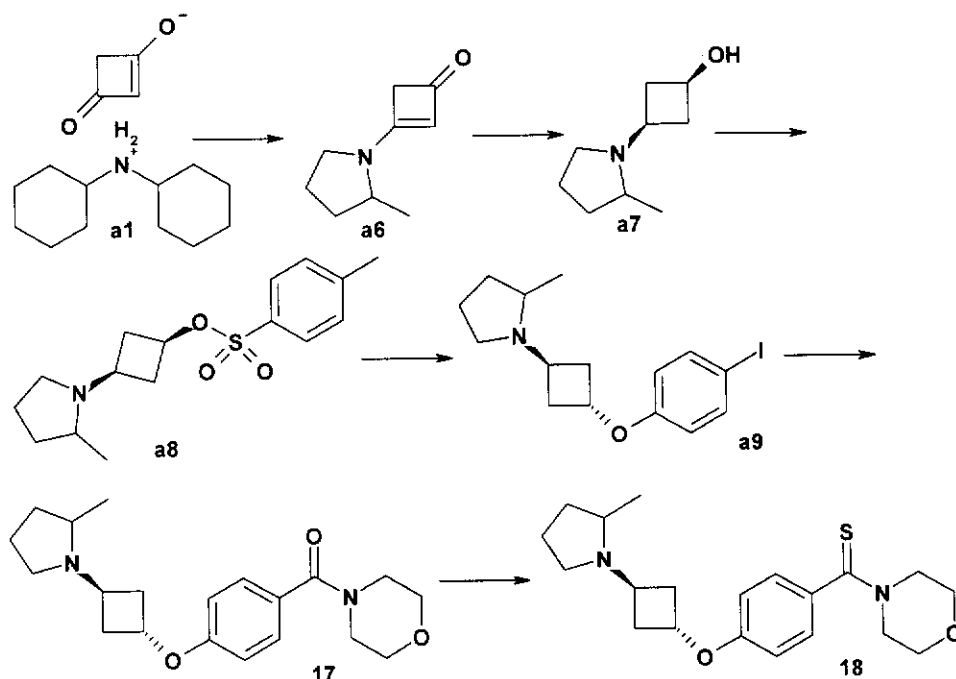
Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,92 ml, 6,17 mmoles, 3,15 eq) a una disolución de 1-[trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil]piperidina **a5** (0,7 g, 1,96 mmoles, 1 eq), piperidina (0,58 ml, 5,88 mmoles, 3 eq), acetato de paladio (88 mg, 0,39 mmoles, 0,2 eq), molibdenohexacarbonilo (569 mg, 2,16 mmoles, 1,1 eq) y 200 mg de tamices moleculares a 0°C. La mezcla se agitó bajo irradiación con microondas a 125°C durante
20 minutos, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó tres veces con agua y una vez con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo bruto se recogió en acetato de etilo y se filtró. El sobrenadante se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice
25 (diclorometano/metanol/amoniaco 97:2,7:0,3) para dar 263 mg de 1-{trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina **3** como un sólido rosa.

Rendimiento: 40%.

LC-MS (MH⁺): 343.

Los compuestos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 se pueden sintetizar
30 según el mismo método.

Ejemplo 2. Síntesis de 4-(4-([trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi)benzoil)morfolina 17 y 4-([4-([trans-3-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi)fenil]carbonotioil)morfolina 18.



2.1 Síntesis de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona a6.

5 Se añadió ácido trifluoroacético (15.75 ml, 0.207 mol, 1.1 eq) en el transcurso de 10 minutos a una suspensión de 3-oxociclobut-1-en-1-olato de N-ciclohexilciclohexanaminio (50 g, 0.19 mol, 1 eq) en dioxano (250 ml) con agitación. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y se lavó con dioxano (40 ml). El filtrado se agitó a temperatura ambiente y se trató
10 gota a gota con 2-metilpirrolidina (20 g, 0.245 mol, 1.3 eq) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C durante toda la adición (20 minutos) con un baño de agua. Posteriormente, la mezcla se dejó agitar 24 h a 20°C. El dioxano se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98:1.8:0.2) para dar 7.256 g de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona **a6** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 25 %.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 4.55 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.35 (m), 3.32 (m, 1 H), 3.18 (s, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.26 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 3 H).

2.2 Síntesis de cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol a7.

20 Se trató una solución de hidróxido sódico acuoso (46%, 1.5 ml, 0.5 eq) en metanol (85 ml) con borohidruro sódico (6.2 g, 0.16 mol, 3.4 eq), posteriormente se añadió una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobut-2-en-1-ona **a6** (7.26 g, 78 mmol, 1 eq) en metanol (40 ml) gota a gota en el transcurso de 20 minutos. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h 30m, posteriormente a 56°C durante la noche y se concentró a presión reducida. La pasta residual se disolvió en agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml, después con 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una
25 solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (30 ml) y se secaron con sulfato de magnesio.

Después de concentrar, el aceite residual (6.35 g) aún contenía material de partida. Posteriormente, se sometió de nuevo a las condiciones de reacción anteriormente mencionadas y se trató de la misma forma para dar **cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol a7** como un aceite crudo (5.35 g). Este compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

2.3 Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de **cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutilo a8**.

Se trató una solución de **cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutanol a7** (2.67 g, 17.2 mmol, 1.0 eq) y *N*-metilimidazol (1.51 ml, 19 mmol, 1.1 eq) en acetato de etilo (45 ml) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3.94 g, 20.7 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h y se trató con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (45 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (90 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 3.45 g de un aceite rojo. Este aceite se purificó (dos veces) por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol de 98:2 a 90:10) para dar 2.27 g de 4-metilbencenosulfonato de **cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutilo a8** como un sólido naranja.

Rendimiento: 42 %.

LC-MS (MH^+): 310.

2.4 Síntesis de 1-[**trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil**]-2-metilpirrolidina **a9**.

Se trató una solución de *para*-yodofenol (2.035 g, 9.2 mmol, 1.5 eq) en *N,N*-dimetilacetamida seca (100 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 444 mg, 11 mmol, 1.8 eq) en atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se añadió 4-metilbencenosulfonato de **cis-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutilo a8** (1.908 g, 6.2 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol/amoniaco de 98/1.8/0.2 a 90/9/1) para dar 890 mg de 1-[**trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil**]-2-metilpirrolidina **a9** como un aceite naranja.

Rendimiento: 69 %.

LC-MS (MH^+): 358.

(2S)-1-[**trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil**]-2-metilpirrolidina **a10** y (2R)-1-[**trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil**]-2-metilpirrolidina **a11** se obtuvo mediante cromatografía quiral de la mezcla racémica **a9** (chiralcel OJ-H; isopropanol/benceno/dietilamina 10/90/1).

2.5 Síntesis de 4-(4-{[**trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil**]oxi}benzoil)morfolina **17**.

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (666 mg, 4.4 mmol, 2.5 eq) a una solución de 1-[**trans-3-(4-yodofenoxi)ciclobutil**]-2-metilpirrolidina **a9** (625 mg, 1.7 mmol, 1 eq), morfolina (381 mg, 4.4 mmol, 2.5 eq), acetato de paladio (78 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq), molibdenohexacarbonilo (508 mg, 1.9 mmol, 1.1 eq) y tamices moleculares (220 mg) a 0°C. La mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 105°C durante 20 minutos, se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato

de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 90:9:1) para dar 100 mg de un aceite amarillo. Este
 5 aceite se purificó además por HPLC de fase inversa (gradiente: agua/acetonitrilo/carbonato amónico al 8% de 85:5:10 a 5:95:0) para dar 61.4 mg de 4-{4-[(trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoil)morfolina **17** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 10 %.

LC-MS (MH^+): 343.

10 4-[4-[(trans-3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil]oxi]benzoil)morfolina **15** y 4-[4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil]oxi]benzoil)morfolina **16** se pueden sintetizar según el mismo método.

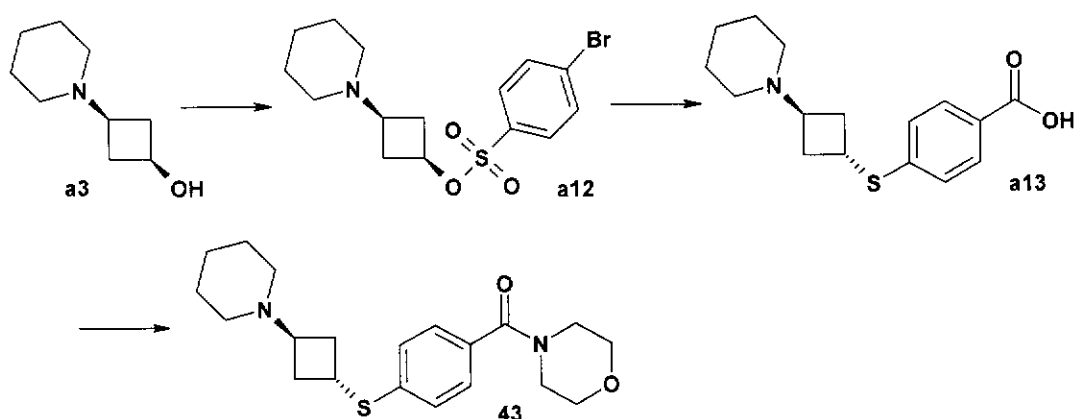
2.6 Síntesis de 4-{4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil]oxi}fenil]carbonotioil)morfolina **18**.

15 Se trató una solución de 4-(4-[(trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi)benzoil)morfolina **17** en tetrahidrofurano (2 ml) con reactivo de Lawesson (1.5 eq, 0.3 mmol, 116.2 mg). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 12 h, se filtró y la solución resultante se filtró a través de una resina ácida Statosphere PL-SO₃H (0.6 mmol). La resina se lavó con tetrahidrofurano y las fases orgánicas combinadas se
 20 concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente: agua/acetonitrilo/carbonato amónico al 8% de 85:5:10 a 5:95:0) para dar 16 mg de un aceite amarillo.

Rendimiento: 54 %.

LC-MS (MH^+): 361.

25 Ejemplo 3. Síntesis de 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil)morfolina **43**.



3.1 Síntesis de 4-bromobencenosulfonato de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutilo **a12**.

Se trató una solución de cis-3-piperidin-1-ilciclobutanol **a3** (310 mg, 2 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (10 ml) con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (613 mg, 2.4 mmol, 1.2 eq) y N-metilimidazol (240 μ l, 3 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó durante 12 h a
 30 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico

saturado y cloruro amónico saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio para dar 543 mg de 4-bromobencenosulfonato de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutilo **a12** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 72 %.

5 LC-MS (MH⁺): 374/376.

3.2 Síntesis de ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]sulfanil]benzoico **a13**.

Se trató una solución de ácido 4-mercaptobenzoico (0.73 g, 4.71 mmol, 2.25 eq) en *N,N*-dimetilformamida seca (30 ml) con tiosulfato sódico (0.7 g, 4.03 mmol, 1.93 eq) a través de tamices moleculares (microesferas 4A, 0.53 g) durante 1 hora. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0.24 g, 6.02 mmol, 2.87 eq), posteriormente 10 4-bromobencenosulfonato de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutilo **a12** (0.78 g, 2.09 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó 2 h a 20°C y 12 h a 50°C. La mezcla se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró en acetato de etilo (25 ml), acetonitrilo (2 x 25 ml) y diclorometano (25 ml). Posteriormente, el sólido se disolvió en metanol (3 x 20 ml) y se 15 filtró. Las fases metanol se combinaron y se concentraron a sequedad. El sólido resultante se purificó posteriormente por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol de 100:0 a 0:100) para dar 0.56 g de ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]sulfanil]benzoico **a13**.

Rendimiento: 99 %.

20 LC-MS (MH⁺): 292.

3.3 Síntesis de 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}morfolina **43**.

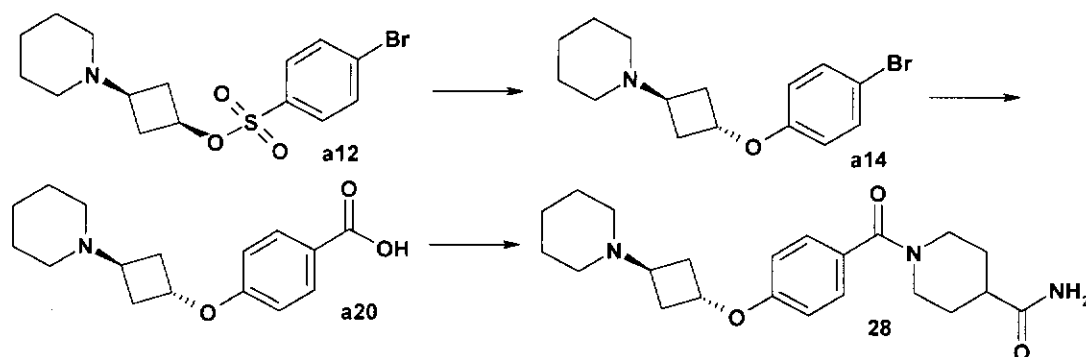
Se trató una solución de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1.36 g, 4.25 mmol, 2.6 eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) con ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]sulfanil]benzoico **a13** (0.45 g, 1.6 mmol, 1 eq) y se agita 25 10 minutos a 20°C. Posteriormente se añadió una mezcla de diisopropiletilamina (0.5 ml, 3.02 mmol, 1.89 eq) y morfolina (0.3 ml, 3.44 mmol, 2.15 eq). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 48 h, se concentró hasta 5 ml y se trató con ácido clorhídrico 1N (5 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se ajustaron las fases líquidas a pH 10 con carbonato de potasio y la fase acuosa se extrajo con acetato 30 de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 25 ml), con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se secaron con sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró a sequedad y el sólido residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol de 100:0:0 a 90:9:1) para dar 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}morfolina **43**.

35 Rendimiento: 17 %.

LC-MS (MH⁺): 361.

Se puede sintetizar 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}piperidin-4-ona **44** según el mismo método.

Ejemplo 4. Síntesis de 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida 28.



5 4.1 Síntesis de 1-[trans-3-(4-bromofenoxi)ciclobutil]piperidina a14.

A una solución de *para*-bromofenol (2.5 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió éter 15- corona-5 (990 μ l, 5 mmol, 2 eq) seguido de tamices moleculares de 4Å (2.1 g). La mezcla se agitó a 30°C durante 30 minutos en atmósfera de argón. Se añadió hidruro sódico dispersión al 60% en aceite mineral (210 mg, 5.25 mmol, 2.1 eq) lentamente en el transcurso de una hora. Posteriormente, la mezcla se calentó a 60°C durante una hora más y se añadió 4-bromobencenosulfonato de cis-3-(piperidin-1-il)ciclobutilo **a12** (1029 mg, 2.75 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a reflujo durante 6 días. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celita y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (250 ml) y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 2M (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol de 100:0 a 95:5) para dar 1-[trans-3-(4-bromofenoxi)ciclobutil]piperidina **a14**.

Rendimiento: 81 %.

LC-MS (MH^+): 310-312.

Los siguientes compuestos se pueden preparar según el mismo método:

	Nombre IUPAC	LC-MS (MH^+):
15	1-[trans-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina	328/330
16	1-[trans-3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)ciclobutil]piperidina	340/342
17	1-[trans-3-(4-bromo-2-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina	344/346/348
18	1-[trans-3-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina	328/330
19	1-[trans-3-(4-bromo-3-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina	344/346/348

4.2 Síntesis de ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico **a20**.

Se trató una solución de 1-[trans-3-(4-bromofenoxi)ciclobutil]piperidina **a14** (1.4 mmol, 1 eq) en hexano (10 ml) a -70°C con butillitio (2.5 M en hexano, 1.68 ml, 4.2 mmol, 3 eq) en atmósfera de argón. Después de 45 minutos de reacción, se añadió un gran exceso de dióxido de carbono y se dejó que la temperatura de reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente. La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua (2 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua/carbonato amónico de 5/95/0.1 a 95/5/0.1, 12 min) para dar ácido 4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico **a20**.

Rendimiento: 66 %.

LC-MS (MH⁺): 276.

Se puede sintetizar el ácido 3-fluoro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico **a21** según el mismo método.

Rendimiento: 32 %.

LC-MS (MH⁺): 294.

Método alternativo: Síntesis de ácido 3-metoxi-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico **a22**.

Se trató una solución de 1-[trans-3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)ciclobutil]piperidina **a16** (0.5 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -70°C con butillitio (2.5M en hexano, 240 µl, 0.6 mmol, 1.2 eq) en atmósfera de argón. Después de una hora de reacción, se añadió cloroformiato de etilo (57.4 µl, 0.6 mmol, 1.2 eq) y después de 15 minutos a -70°C, se dejó que la temperatura de la reacción alcanzara la temperatura ambiente lentamente. Posteriormente se añadieron carbonato de potasio (10 ml) y acetato de etilo (30 ml), y se extrajo el producto. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en una mezcla de metanol y agua (1.5 ml:0.5 ml), y se añadió hidróxido sódico (2M, 300 µl, 0.6mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El residuo se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano/metanol de 100:0 a 60:40) para dar ácido 3-metoxi-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico **a22**.

Rendimiento: 33 %.

LC-MS (MH⁺): 306.

Los siguientes compuestos se pueden preparar según el mismo método:

	Nombre IUPAC	LC-MS (MH ⁺):
a23	ácido 3-cloro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico	310/312
a24	ácido 2-fluoro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico	294
a25	ácido 2-cloro-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi]benzoico	310/312

4.3 Síntesis de 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida 28.

Se trató una solución de ácido 4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico **a20** (40 mg, 145 μ mol) en DMF (500 μ l) con piperidin-4-carboxamida (20.5 mg, 160 μ mol, 1.1 eq), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (49 mg, 152.5 μ mol, 1.05 eq) y diisopropiletilamina (75.9 μ l, 435 μ M, 3 eq). Después de 1 día a temperatura ambiente, se añadieron carbonato sódico saturado (2 ml) y acetato de etilo (2 ml). El producto se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía básica en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/agua/hidrogenocarbonato de amonio de 5/95/0.1 a 95/5/0.1, 12 min) para dar 33.9 mg de 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidina-4-carboxamida **28**.

Rendimiento: 61 %.

15 LC-MS (MH^+): 385.

Los compuestos **19**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, **38**, **39**, **40**, **41** y **42** se pueden sintetizar según el mismo método.

La Tabla I indica el nombre IUPAC del compuesto, el pico del ion observado en la espectrometría de masas, la descripción de la 1H RMN y el punto de fusión.

Tabla I

n.º	Nombre IUPAC	MH*	RMN ¹ H δ (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	P.F. °C
1	4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina	345	7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,77 (s, 1 H), 3,60 (m, 8 H), 2,99 (m, 1 H), 2,35 (m, 8 H), 1,53 (m, 6 H)	135-136
2	4,4-difluoro-1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidina	379	7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,72 (s, 4 H), 2,98 (m, 1 H), 2,41 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,30 (m, 5 H), 2,00 (s, 4 H), 1,61 (m, 4 H), 1,46 (s, 2 H)	145-146
3	1-(trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil)piperidina	343	7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 3,54 (m, 3 H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,33 (m, 8 H), 1,58 (m, 13 H)	101,1-102,2
4	1-isopropil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina	386	7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 2,99 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,39 (m, 12 H), 1,60 (m, 4 H), 1,46 (m, 2 H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 6 H)	98,5-99
5	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-ol	359	7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,36 (m, 8 H), 1,85 (m, 4 H), 1,55 (m, 8 H)	57,4-57,8
6	4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina	361	7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 3,86 (m, 4 H), 2,99 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,65 (s, 4 H), 2,35 (m, 8 H), 1,60 (m, 4 H), 1,46 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	
7	1-(trans-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil)piperidina	329	7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 2,34 (m, 7 H), 1,91 (m, 5 H), 1,60 (m, 4 H), 1,46 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	
8	1,1-dióxido de 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina	393	7,49 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 3,86 (s, 4 H), 3,23 (s, 4 H), 2,86 (m, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 2,16 (m, 6 H), 1,50 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	186,5-186,9
9	1-(trans-3-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenoxi}ciclobutil)piperidina	365	(DMSO) 7,51 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,89 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 2,39 (m, 4 H), 2,16 (m, 6 H), 1,50 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,8 Hz, 2 H)	115,2-115,8
10	1-acetil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina	386	(DMSO) 7,49 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 3,47 (s, 7 H), 3,33 (s), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,16 (m, 6 H), 2,02 (s, 3 H), 1,49 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,8 Hz, 2 H)	159,2-159,8

n.º	Nombre IUPAC	MH ⁺	RMN ¹ H δ (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	P.F. °C
11	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-iliciclobutil)oxi]benzoil}azetidín-3-ol	331	7,57 (d, J = 8,5 Hz), 7,49 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz), 5,73 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 4,02 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,16 (m, 6 H), 1,50 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 4,8 Hz, 2 H)	82,2-82,4
12	N-(4-cloropiridin-3-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-iliciclobutil)oxi]benzamida	386/ 388	9,71 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,36 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,18-2,52 (m, 8 H), 1,60 (d, J = 4,8 Hz, 4 H), 1,46 (s, 2 H)	151,6
13	4-[(trans-3-piperidin-1-iliciclobutil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	357	(DMSO) 8,91 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,79 (m, 1 H), 4,06 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 2,25 (m, 8 H), 1,45 (m, 6 H)	152,9- 153,4
14	N-(3-aminopiridin-4-il)-4-[(trans-3-piperidin-1-iliciclobutil)oxi]benzamida	367	9,54 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,65 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 4,82 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,39 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,15 (m, 2 H), 1,51 (m, 4 H), 1,40 (d, J = 4,5 Hz, 2 H)	
15	4-[4-[(trans-3-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzoil]morfolina	345	7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 3,58 (s, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 2,88 (m, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,25 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,32 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3 H)	
16	4-[4-[(trans-3-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzoil]morfolina	345	7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 3,67 (m, 6 H), 3,40 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,47 (m, 4 H), 2,27 (m, 2 H), 1,94 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,70 (m, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3 H)	
17	4-(4-[(trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil)oxi]benzoil]morfolina	345	7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 3,58 (s, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 2,88 (m, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,25 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,32 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 6,3 Hz, 3 H)	
18	4-{4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-iliciclobutil)oxi]fenil]carbonoil}morfolina	361	7,26 (m, 2 H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,78 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,66 (s, 4 H), 3,44 (quint, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 2,60 (m, 3 H), 2,36 (m, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,51 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3 H)	
19	4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-iliciclobutil)oxi]benzoil}morfolina	378.171 0205*	7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 3,58 (s, 4 H), 3,47 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 2,91 (m, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,19 (m, 5 H), 1,50 (d, J = 5,0 Hz, 4 H), 1,39 (m, 2 H)	

n.º	Nombre IUPAC	MH ⁺	RMN ¹ H δ (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	P.F. °C
20	1-{2-chloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}imidazolidin-4-ona	377.150 6194*		
21	4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}morfolina	362.200 5709*		
22	1-{trans-3-(3-cloro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil}piperidina	406.202 3206*	7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.59 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.08 (m), 3.06 (m, 3 H), 3.01 (s), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 3 H), 2.22 (d, J = 0.5 Hz, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.89 (m, 4 H), 1.73 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (señales del rotámero mayoritario, algunas señales están ocultas por el solvente)	
23	2-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}isoxazolidin-4-ol	380.150 285*		
24	1-{trans-3-[3-cloro-4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina	380.132 5265*	7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.81 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	
25	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}pirazolidin-3-ona	343.189 5917*		
26	2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}isoxazolidin-4-ol	346.189 2573*		
27	4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}-1,4-oxazepan	392.186 6705*	7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.65 (m, 6 H), 3.46 (d, J = 0.5 Hz, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.19 (m, 5 H), 1.84 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.40 (d, J = 4.5 Hz, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	

n.º	Nombre IUPAC	MH ⁺	RMN ¹ H δ (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	P.F. °C
28	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}piperidin-4-carboxamida	385.236 5419*		
29	1-{trans-3-[3-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina	362.176 1058	7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.23 (m, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.84 (m, 4 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	
30	4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}-1,4-oxazepan	376.216 221*		
31	1-{trans-3-[4-{2-(metoximetil)pirrolidin-1-il}carbonil]fenoxi]ciclobutil}piperidina	372.241 2929*		
32	4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}-1,4-oxazepan	392.186 6705*	7.26 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.85 (dt, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.71 (m, 3 H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	
33	2-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}isoxazolidin-4-ol	380.150 285*		
34	1-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}piperidin-4-ona	374.200 5709*	7.38 (dd, J = 11.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.73 (m, 4 H), 2.91 (m, 1 H), 2.38 (m, 6 H), 2.20 (m, 6 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.5 Hz, 2 H)	
35	1-{trans-3-[4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina	346.171 4988*	7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.23 (m, 3 H), 2.14 (m, 3 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H)	
36	1-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi}piperidin-4-carboxamida	419.197 5696*		

n.º	Nombre IUPAC	MH ⁺	RMN ¹ H δ (400 MHz, CDCl ₃ , ppm)	P.F. °C
37	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi]imidazolidin-4-ona	343.189 5917*		
38	1-[trans-3-(3-fluoro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina	390.231871 1*		
39	1-{3-metoxi-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi]imidazolidin-4-ona	373.200156 4*		
40	4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi]-1,4-oxazepan	358.225642 8*	7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 3.56 (m, 8 H), 2.86 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.23 (d, J = 0.5 Hz, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 4.8 Hz, 2 H)	
41	4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi]morfolina	378.171020 5*	7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 3.52 (t, J = 4.3 Hz, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (d, J = 5.0 Hz, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	
42	1-{trans-3-[3-fluoro-4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil]piperidina	364.162077*		
43	4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoi]morfolina	361	7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.67 (m, 6 H), 3.05 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.24 (m, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 1.69 (m, 1 H), 1.58 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H)	
44	1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tiolbenzoi]piperidin-4-ona	373	7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 2.44 (s, 4 H), 2.21 (m, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 4.8 Hz, 4 H), 1.39 (m, 2 H) (algunas señales están ocultas por el solvente)	

* Espectrometría de masas de alta resolución

Ejemplo 5. Afinidad por el receptor H_3 de la Histamina; actividad agonista, antagonista y agonista inverso: ensayo de unión de [^{35}S]GTP γ S al receptor H_3 de la Histamina humana.

Materiales y métodos

Reactivos

5 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 [^{35}S]-GTP γ S (1250 Ci/mmol) son adquiridos de Perkin Elmer (Bélgica). Los reactivos de cultivo celular son adquiridos de Cambrex (Bélgica).

10 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 del 1 %.

Una línea celular CHO que expresa el receptor H_3 de la histamina humana de longitud completa no empalmada (445 AA) puede ser obtenida por ejemplo de Euroscreen S.A. (Bélgica).

15 *Cultivo celular*

Las células se hacen crecer en medio de cultivo HAM-F12 conteniendo 10% suero fetal bovino, 100 IU /ml penicilina, 100 μ g/ml estreptomicina, 1% piruvato de sodio y 400 μ g/ml de gentamicina. Las células son mantenidas a 37°C en una atmósfera humidificada compuesta de 95% aire y 5% CO $_2$.

20 *Preparación membrana*

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. El gránulo es homogenizada en un tampón Tris-HCl 15 mM (pH 7.5) conteniendo 2 mM MgCl $_2$, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA (tampón A). El homogenizado crudo es congelado en nitrógeno líquido y descongelado. DNAsa (1 μ l/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. El gránulo es resuspendida en tampón A y lavada una vez más bajo las mismas condiciones. El gránulo 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 MgCl $_2$, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA y sacarosa 250 mM y almacenado en nitrógeno líquido hasta su uso.

Ensayos de unión

Ensayo de unión de [3H]-N- α -metilhistamina

35 La afinidad de los compuestos por los receptores humanos H_3 de la histamina puede ser medida por competencia con la [3H]-N- α -metilhistamina. Este ensayo de unión puede ser realizado en cualquier secuencia H_3 , humana o no humana. En resumen, las membranas (20–40 μ g proteínas) que expresan receptores H_3 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 MgCl $_2$, 0.2 nM [3H]-N- α -metil-histamina y aumentando las concentraciones de fármacos. La unión no específica (NSB) se define como la unión residual observada en presencia de 10 μ M de 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 .

Ensayo de unión [^{35}S]-GTP γ S

La estimulación (agonista) o inhibición (agonista inverso) de la unión de [^{35}S]-GTP γ S a la membrana que expresa los receptores de histamina H_3 humana es descrita 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 H_3 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 MgCl_2 , 50 mM NaCl, 1 μM GDP, 2 μg saponina y aumentando las concentraciones de fármacos. Después de 15 min de preincubación, 0.2 nM de [^{35}S]-GTP γ S 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} / $\text{pEC}_{50}\text{INV}$

Análisis

Los datos crudos son analizados por regresión no lineal usando XLfitTM (IDBS, Reino Unido) según la siguiente ecuación genérica

$$B = \text{MIN} + [(\text{MAX} - \text{MIN}) / (1 + ((10^{-X}) / (10^{-\text{pX}_{50}}))^{nH}))]$$

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),

pX_{50} (–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]-GTP γ S (agonistas) y $\text{pEC}_{50}\text{INV}$ para los compuestos que inhiben la unión de [^{35}S]-GTP γ S (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):

$$\text{pKi} = \text{pIC}_{50} + \log (1 + L / K_d)$$

donde:

pKi es la constante de disociación en equilibrio del compuesto no marcado ($-\log M$),

L es la concentración del radioligando (nM),

Kd es la constante de disociación en equilibrio del radioligando (nM).

- 5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención muestran valores de pIC_{50} de al menos 7, preferiblemente mayores de 8 para el receptor H_3 de la histamina.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención muestran valores de $pEC_{50}INV$ típicamente mayores de 8 para el receptor H_3 de la histamina.

- 10 Ejemplo 6. Actividad de antagonismo: Ensayo de Estimulación de Campo Eléctrico - plexo mientérico del conejillo de Indias aislado por pasos.

Materiales y métodos

Reactivos

- 15 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

- 20 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% O_2 - 5% CO_2 . 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 acumulativa 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 cálculo apropiado de interacciones entre agonista y antagonista puede ser hecho mediante el estudio de la familia de curvas observadas en ausencia o presencia de concentraciones crecientes 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 según 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.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención mostraron valores pA_2 típicamente mayores que o iguales a 8 para el receptor H_3 de la histamina.

Ejemplo 7. Estudio hERG.

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. Los 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 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 fórmula (I) es mayor que o igual a 1 μ M.

Ejemplo 8. Ocupación de los receptores H_3 en el cerebro.

Materiales y métodos

Reactivos

$[^3H]$ -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 el 1%.

5 *Animales y tratamientos*

Los procedimientos experimentales incluyendo animales son conducidos según el comité de ética local para la experimentación animal según 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 recibieron vehículo o el compuesto de ensayo mediante la vía de administración i.p. Todos los compuestos se disolvieron en una mezcla de metilcelulosa (MC) 1% y DMSO 5%. Una dosis-volumen de 5 ml/kg peso corporal es usada. Los grupos de control 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.

20 *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 se determinan usando el método de BCA de Pierce con seroalbúmina bovina como estándar.

Análisis de los datos

El porcentaje de ocupación del receptor fue definido como :

35
$$1 - \frac{(B - NSB)_{(\text{Animales tratados})}}{(B - NSB)_{(\text{Animales de control})}} \cdot 100$$

donde B es la unión al radioligando (dpm) y NSB es la unión no específica.

Los valores IC_{50} (dosis requerida para producir un 50% de reducción en la unión al radioligando *ex vivo*) son determinados graficando y analizando el $\log_{10}$ de la dosis i.p. frente al % de unión específica por regresión no lineal usando el programa GraphPad Prism 4 (GraphPad Inc., San Diego, Estados Unidos) según la siguiente ecuación genérica:

40
$$Y = \text{MIN} + (\text{MAX} - \text{MIN}) / (1 + 10^{(\text{LogIC}_{50} - X) \cdot nH})$$

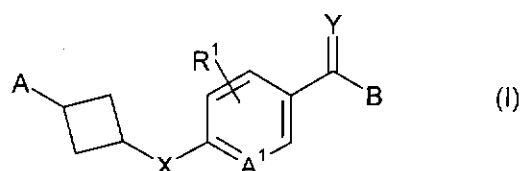
57

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.

- 5 Los compuestos preferidos de fórmula (I) según la presente invención muestran típicamente un porcentaje de ocupación del receptor generalmente mayor o igual a 70% a una dosis de 1 mg/kg ip.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



donde

A es un grupo amino sustituido o no sustituido que está enlazado a al grupo ciclobutilo a través de un nitrógeno amínico;

A¹ es CH, C-halógeno, C-alcoxi o N;

Y es O o S;

B es un grupo amino sustituido o no sustituido que está enlazado a un grupo carbonilo o tiocarbonilo a través de un nitrógeno amínico;

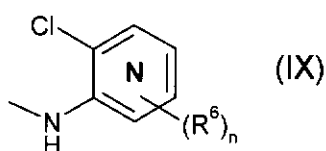
X es O o S; y

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o halógeno o alcoxi C₁₋₆; y

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de N-(2-oxazepan)-3-il)-4-[[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzamida; y

con la condición de que B sea un grupo amino diferente de -NH₂; y

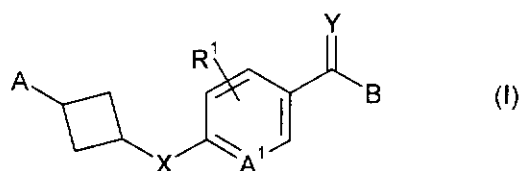
con la condición de que, cuando X es O e Y es O, B sea diferente de un grupo de fórmula (IX),



en la que R⁶ se selecciona del grupo que comprende o que consiste en sulfonilo, amino, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, acilo, alquil C₁₋₆-arilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂₋₆-arilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂₋₆-heteroarilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂₋₆-arilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂₋₆-heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂₋₆-cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂₋₆-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂₋₆-cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂₋₆-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-carboxi sustituido o no

sustituido, alquil C₁₋₆-acilo sustituido o no sustituido, aril-acilo sustituido o no sustituido, heteroaril-acilo sustituido o no sustituido, (hetero)cicloalquil C₃₋₈-acilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-aciloxi sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-alcoxi sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, acilaminocarbonilo, ureido, alquil C₁₋₆-ureido sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-carbamato sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-amino sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-sulfoniloxi sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-sulfonilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-sulfinilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-sulfanilo sustituido o no sustituido, alquil C₁₋₆-sulfonilamino sustituido o no sustituido, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆-aminosulfonilo sustituido o no sustituido, hidroxí, alquil C₁₋₆-hidroxí sustituido o no sustituido, fosfonato, alquil C₁₋₆-fosfonato sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, carboxi, oxo y tioxo;
R⁷ es Cl o NH₂; y
n es igual a 0, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de fórmula (I), isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de este,



donde

A es un grupo amino sustituido o no sustituido el cual está unido al grupo ciclobutilo a través de un nitrógeno amínico;

A¹ es CH, C-halógeno, C-alcoxi o N;

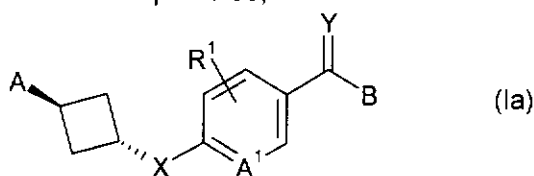
Y es O o S;

B es un grupo amino cíclico, sustituido o no sustituido que está enlazado a un grupo carbonilo o tiocarbonilo a través de un nitrógeno amínico;

Y es O o S; y

R¹ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo o halógeno o C₁₋₆ alcoxi.

3. Un compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 1 ó 2, donde los restos A y X están en configuración *trans* el uno respecto del otro, sus sales farmacéuticamente aceptables y todas sus mezclas posibles,

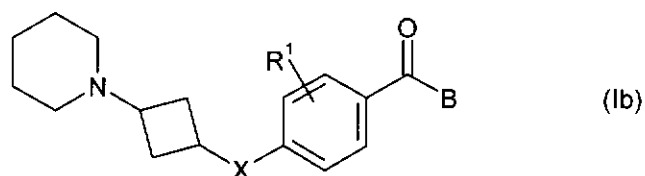


donde A, A¹, B, X, Y y R¹ son como se definen en la presente para el compuesto de fórmula (I).

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde A^1 es CH, C-F, C-Cl, C-O-CH₃ o N.
- 5 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde A^1 es CH.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde X es O.
- 10 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde Y es O.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros unido al grupo ciclobutilo a través de un átomo de nitrógeno.
- 15 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado del grupo que comprende o consiste en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no sustituido, azepan-1-ilo sustituido o no sustituido o tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido.
- 20 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde A es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, o pirridin-1-ilo sustituido o no sustituido.
- 25 11. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros enlazado al grupo carbonilo o tiocarbonilo a través de un átomo de nitrógeno.
- 30 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de los grupos que comprenden o consisten en piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, piperazin-1-ilo sustituido o no sustituido, tiomorfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, azetidin-1-ilo sustituido o no sustituido, imidazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, isoxazolidin-2-ilo sustituido o no sustituido, 1,3-tiazolidin-3-ilo sustituido o no sustituido, pirazolidin-1-ilo sustituido o no sustituido o 1,4-oxazepan-4-ilo sustituido o no sustituido.
- 35 40 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que B es un grupo de fórmula $-NR^4R^5$ en la que R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, con la condición de que al menos uno de R⁴ y R⁵ sea diferente de hidrógeno.

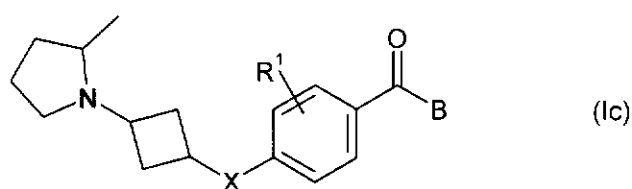
14. Un compuesto de fórmula (Ib) según la reivindicación 1 ó 2, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de estos,



en la que X y R¹ son como se definen en la presente para la fórmula (I); y

B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que está enlazado al carbonilo a través de un nitrógeno amínico.

15. Un compuesto de fórmula (Ic) según la reivindicación 1 ó 2, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y todas las mezclas posibles de este,



donde X y R¹ son como se definen en la presente para la fórmula (I); y B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que está enlazado al carbonilo a través de un nitrógeno amínico.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 y 15 donde B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido, pirrolidin-1-ilo sustituido o no sustituido, o 1,4-oxazepan-4-ilo sustituido o no sustituido.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14, 15 y 16 donde B es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado de piperidin-1-ilo sustituido o no sustituido, o morfolin-4-ilo sustituido o no sustituido.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R¹ es hidrógeno, metoxi, cloro o flúor.

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R¹ es hidrógeno.

20. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que se selecciona del grupo que consiste en 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 4,4-difluoro-1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidina;
 1-{trans-3-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 5 1-isopropil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-ol;
 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina;
 1-{trans-3-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 1,1-dióxido de 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}tiomorfolina;
 10 1-(trans-3-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenoxi}ciclobutil)piperidina;
 1-acetil-4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperazina; y
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}azetidin-3-ol; y
 4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-[4-[(trans-3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]benzoil]morfolina;
 15 4-[4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]benzoil]morfolina;
 4-(4-{[trans-3-(2-metilpirrolidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoil)morfolina;
 4-{[4-[(trans-3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)oxi]fenil]carbonil}morfolina;
 4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 20 1-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidin-4-ona;
 4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 1-[trans-3-(3-cloro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 2-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidin-4-ol;
 25 1-{trans-3-[3-cloro-4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}pirazolidin-3-ona;
 2-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidin-4-ol;
 4-{3-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida;
 30 1-{trans-3-[3-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 4-{2-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 1-[trans-3-(4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 2-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}isoxazolidin-4-ol;
 35 1-{3-fluoro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-ona;
 1-{trans-3-[4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 1-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}piperidin-4-carboxamida;
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidin-4-ona;
 40 1-[trans-3-(3-fluoro-4-{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-{3-metoxi-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}imidazolidin-4-ona;

4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}-1,4-oxazepan;
 4-{2-cloro-4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)oxi]benzoil}morfolina;
 1-{trans-3-[3-fluoro-4-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)fenoxi]ciclobutil}piperidina;
 4-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}morfolina; y
 1-{4-[(trans-3-piperidin-1-ilciclobutil)tio]benzoil}piperidin-4-ona.

5

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib) o fórmula (Ic), o que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib) o fórmula (Ic), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

22. Un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib) o fórmula (Ic), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición farmacéutica según la reivindicación 21, para uso como un medicamento.

15

23. Un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib) o fórmula (Ic), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición farmacéutica según la reivindicación 21 para el tratamiento o prevención de alteración cognitiva leve, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la memoria y el aprendizaje, trastorno por deficit 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.

20

25

24. Un intermedio sintético seleccionado del grupo que consiste en

30

1-[trans-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-2-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 1-[trans-3-(4-bromo-3-clorofenoxi)ciclobutil]piperidina;
 ácido 4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico;
 ácido 3-fluoro-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico;
 ácido 3-metoxi-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico;
 ácido 3-cloro-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico;
 ácido 2-fluoro-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico; y
 ácido 2-cloro-4-{[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]oxi}benzoico.

35

40

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 creyeran 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 o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Bruselas

hoy de de

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

POWER OF ATTORNEY

I (We) **UCB PHARMA, S.A.**

domiciled in 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium

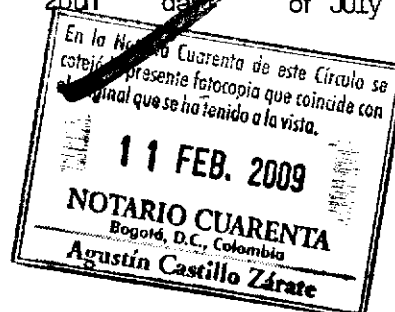
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, 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 vegetable 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 7 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



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 HISETTE
Notary Public (Seal)
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

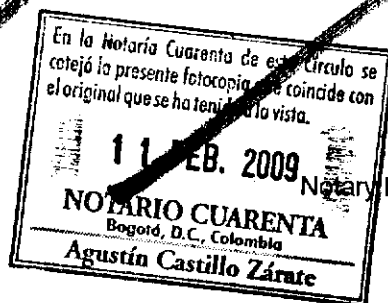
Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this day of personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

who (are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) want(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notario Público (sello)



Notary Public (Seal)

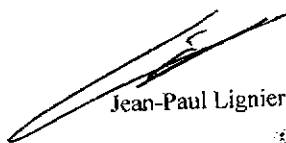
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

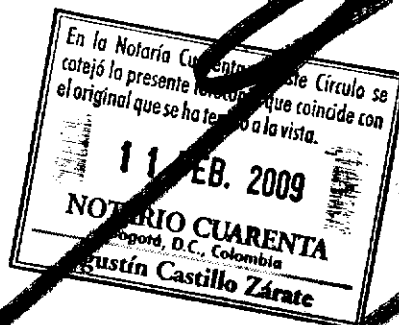
1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
Brussels

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 documento 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001366- -00000-0000

Fecha: 2011-01-06 16:16:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Lvs: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐



Bogotá D.C.,
2020



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
UCB PHARMA, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 001366
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056758
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

03928

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 001366

7p

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

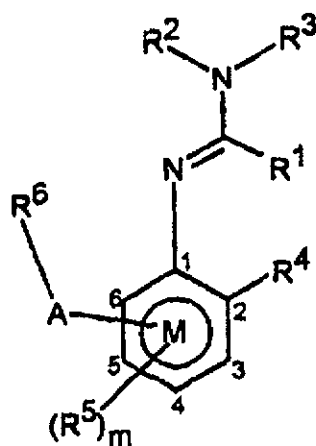
En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:

Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica