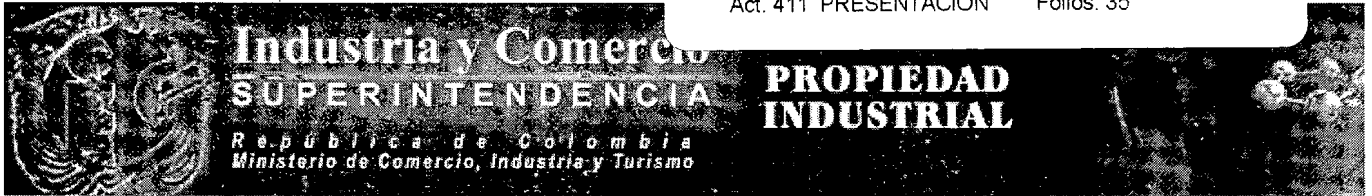




No. 13-046948- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: NUEVOS MODULADORES DE TRPV3

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 213/30, A61K 31/4402,
A61K 31/4433, A61K 31/505,
A61P 25/00, A61P 29/00,
C07D 239/26, C07D 405/06,
C07D 405/08

71. SOLICITANTE: ABBVIE INC

DOMICILIO: 1 North Waukegan Road North Chicago, IL
60064, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

08 MAR. 2013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-046948- -00000-0000 Fecha: 2013-03-08 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 35
--	---

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II		
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/CN2010/001213	Fecha	10/08/2010
Publicación Internacional No.		WO/2012/019315 A1	Fecha	16/02/2012
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)			
NUEVOS MODULADORES DE TRPV3				
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP			
C07D 213/30, A61K 31/4402, A61K 31/4433, A61K 31/505, A61P 25/00, A61P 29/00, C07D 239/26, C07D 405/06, C07D 405/08				
5	(71) SOLICITANTE(S) Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional			
APELLIDOS O RAZON SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACION	TIPO
ABBVIE INC				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCION		1 North Waukegan Road North	No. TELEFONO	
CIUDAD		Chicago	E-MAIL	
DEPARTAMENTO/ESTADO		IL 60064	NACIONALIDAD O	
PAIS DE RESIDENCIA		ESTADOS UNIDOS	LUGAR DE CONSTITUCION	ESTADOS UNIDOS
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1.	BAYBURT	Erol, K.	ESTADOUNIDENSE	
2.	CLAPHAM	Bruce	BRITÁNICA	
3.	COX	Phil, B.	ESTADOUNIDENSE	
4.	DAANEN	Jerome, F.	ESTADOUNIDENSE	
5.	GOMTSYAN	Arthur	ESTADOUNIDENSE	
6.	KORT	Michael, E.	ESTADOUNIDENSE	
7.	KYM	Philip, R.	ESTADOUNIDENSE	
8.	VOIGHT	Eric, A.	ESTADOUNIDENSE	
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:				
8	DATOS INVENTOR(ES)			
PAIS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1.	ESTADOS UNIDOS	IL 60031	Gurnee	17462 West Chestnut
2.	ESTADOS UNIDOS	IL 60046	Lindenhurst	2813 Falling Waters Drive
3.	ESTADOS UNIDOS	IL60030	Grayslake	285 N. Cambridge Court
4.	ESTADOS UNIDOS	WI 53405	Racine	4137 Nantucket Place
5.	ESTADOS UNIDOS	IL 60061	Vernon Hills	104 Adair Court
6.	ESTADOS UNIDOS	IL 60044-1529	Lake Bluff	507 Green Avenue
7.	ESTADOS UNIDOS	IL 60048	Libertyville	1002 Gracewood Drive
8.	ESTADOS UNIDOS	WI 53158	Pleasant Prairie	10615 48th Avenue
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)				
Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación				
9	(74) REPRESENTANTE X APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACION	
CASTELLANOS ABONDANO		MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819	
DIRECCION		Calle 94A No. 7A-09	No. TELEFONO 7560770	
CIUDAD		BOGOTA	E-MAIL info@castellanosyco.co	
PAIS		COLOMBIA	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

2

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
1. 2. 3. 4. 5.	(33) PAIS DE ORIGEN	CODIGO PAIS	(31) NUMERO	(32) FECHA (AAA/MM/DD)
11 DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12 DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13 REDUCCION DE TASAS				
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas		Entidades sin animo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.		☐ Copia de registro vigente en Cámara de Comercio.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.				☐ Hoja de información complementaria.
				☐ Otros, especificar:
14 AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 13-22492, 13- 22500	Fecha: 06/03/2013	
15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Margarita Castellanos Abondano MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO				
16 ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD				
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 139		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 25		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° de folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

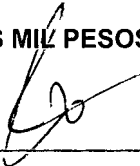
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0022492
		Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 15:24:19

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO					NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292763	06/03/2013	7.099.800.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-046948- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0022500

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 15:24:19

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292763	06/03/2013	7.099.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046948- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:30:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

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

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

Marzo 6 de 2013 - 15:24:20

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de registros sanitarios;
- c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) For the obtainment of Sanitary registrations;
- c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights: actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given (and signed) this 8th day of Jan. 2013
in North Chicago, Illinois

by Perry C. Siatis, Assistant Secretary
(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required) For AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / Fax (571) 610 07 66 - e-mail info@castellanosycob.com

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/019315 A1

(51) International Patent Classification:

~C07D 213/30 (2006.01) A61K 31/4433 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
~A61K 31/4402 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CN2010/001213

(22) International Filing Date:

10 August 2010 (10.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (for all designated States except LC, US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).

(71) Applicant (for LC only): **ABBOTT LABORATORIES TRADING (SHANGHAI) COMPANY, LTD** [CN/CN]; 28/F Ciro's Plaza, 388 West Nan Jing Road, Shanghai 200000 (CN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAYBURT, Erol, K.** [US/US]; 17462 West Chestnut, Gurnee, IL 60031 (US). **CLAPHAM, Bruce** [GB/US]; 2813 Falling Waters Drive, Lindenhurst, IL 60046 (US). **COX, Phil, B.** [US/US]; 285 N. Cambridge Court, Grayslake, IL 60030 (US). **DAANEN, Jerome, F.** [US/US]; 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405 (US). **GOMTSYAN, Arthur** [US/US]; 104 Adair Court, Vernon Hills, IL 60061 (US). **KORT, Michael, E.** [US/US]; 507 Green Avenue, Lake

Bluff, IL 60044-1529 (US). **KYM, Philip, R.** [US/US]; 1002 Gracewood Drive, Libertyville, IL 60048 (US). **VOIGHT, Eric, A.** [US/US]; 10615 48th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 (US).

(74) Agent: **CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.**; 22/F, Great Eagle Centre, 23 Harbour Road, Wanchai, Hong Kong (CN).

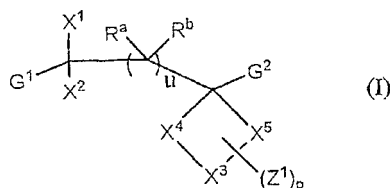
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

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

(54) Title: NOVEL TRPV3 MODULATORS



(57) Abstract: Disclosed herein are modulators of TRPV3 of formula (I), wherein G^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , G^2 , Z^1 , R^a , R^b , u , and p are as defined in the specification. Compositions comprising such compounds and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions are also presented.

5

NOVEL TRPV3 MODULATORSTECHNICAL FIELD

Compounds that are Transient Receptor Potential Vanilloid 3 (TRPV3) modulators, compositions comprising such compounds, and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions, are disclosed herein.

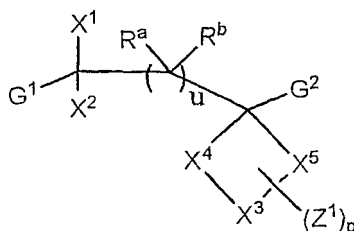
BACKGROUND OF THE INVENTION

A subset of the vanilloid channels (TRPV1-4) are referred to as thermoTRPs to reflect the observation that heat elicits channel opening across a continuum of temperatures with thresholds ranging from 25°C to 52°C (Caterina, M.J.; Rosen, T.A.; Tominaga, M.; Brake, A.J.; Julius, D., *Nature* **1999**, 398, 436-441). TRPV3 characteristically responds to innocuous heat >31°C, exhibits exquisite sensitivity around the physiological temperature of humans, 37°C, and sensitizes dramatically following repetitive heating (Smith, G.D.; Gunthorpe, M.J.; Kelsell, R.E.; Hayes, P.D.; Reilly, P.; Facer, P.; Wright, J.E.; Jerman, J.C.; Walhin, J.P.; Ooi, L.; Egerton, J.; Charles, K.J.; Smart, D.; Randall, A.D.; Anand, P.; Davis, J.B., *Nature* **2002**, 418, 186-190.; Xu, H.; Ramsey, I.S.; Kotecha, S.A.; Moran, M.M.; Chong, J.A.; Lawson, D.; Ge, P.; Lilly, J.; Silos-Santiago, I.; Xie, Y.; DiStefano, P.S.; Curtis, R.; Clapham, D.E., *Nature* **2002**, 418, 181-186; Peier, A.M.; Reeve, A.J.; Andersson, D.A.; Moqrich, A.; Earley, T.J.; Hergarden, A.C.; Story, G.M.; Colley, S.; Hogenesch, J.B.; McIntyre, P.; Bevan, S.; Patapoutian, A., *Science* **2002**, 296, 2046-2049).

TRPV3 is a nonselective cation channel with permeability for calcium, but also to other cations, for example sodium. Multiple compounds that have been shown to activate TRPV3, include: monoterpenes, camphor (Peier, A.M. *et al.*, **2002**; Moqrich, A.; Hwang, S.W.; Earley, T.J.; Petrus, M.J.; Murray, A.N.; Spencer, K.S.; Andahazy, M.; Story, G.M.; Patapoutian, A., *Science* **2005**, 307, 1468-1472; Xu, H.; Blair, N.T.; Clapham, D.E., *J Neurosci.* **2005**, 25, 8924-8937), carvacrol, and thymol (Xu, H.; Delling, M.; Jun, J.C.; Clapham, D.E. *Nat Neurosci.* **2006**, 9, 628-635; Vogt-Eisele, A.K.; Weber, K.; Sherkheli, M.A.; Vielhaber, G.; Panten, J.; Gisselmann, G.; Hatt, H., *Br J Pharmacol.* **2007**, 151, 530-540; Earley, S.; Gonzales, A.L.; Garcia, Z.I., *Mol Pharmacol.* **2010**, Jan 19. [Epub ahead of print]); menthol (Macpherson, L.J.; Hwang, S.W.; Miyamoto, T.; Dubin, A.E.; Patapoutian,

CLAIMS

1. A compound according to formula (I),



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein

each occurrence of R^a and R^b, are each independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, halogen, OH, O(alkyl), or optionally substituted phenyl;

u is 0, 1, or 2;

X³ is CH₂, O, S, S(O)₂, or N(R^{1x})(R^{2x}) wherein R^{1x} and R^{2x} are the same or different, and are each independently hydrogen, alkyl, or -C(O)CH₃;

X⁴ is a bond or (CH₂)_m and X⁵ is a bond or (CH₂)_n; with the proviso that only one of X⁴ and X⁵ is a bond, and that when one of X⁴ and X⁵ is a bond, and m or n is 1, then X³ is CH₂;

m and n are integers that can be the same or different, and are each independently 1, 2, 3, or 4;

each Z¹ group is an optional substituent on any substitutable carbon atom of the ring containing X³, X⁴, and X⁵, and is independently alkyl, O(alkyl), oxo, halogen, haloalkyl, or OH; two Z¹ groups that are resided on the same carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached optionally form a 4-6 membered monocyclic heterocycle ring containing one or two oxygen atoms;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

-X¹ is -OH and X² is hydrogen; or -X¹ is =NOR¹⁰ and X² is absent wherein R¹⁰ is hydrogen, alkyl, or -C(O)alkyl;

G¹ is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, OH, O(alkyl), NH₂, N(H)(alkyl), N(alkyl)₂, heteroaryl, and heterocycle; wherein the heteroaryl and the heterocycle moieties are each independently

unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from the group consisting of alkyl, O(alkyl), halogen, and haloalkyl;

G^2 is G^{2d} or $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein

r is 1, 2, or 3;

R^{1g} and R^{2g} are the same or different, and are each independently hydrogen, alkyl, O(alkyl), $C(O)CH_3$, or haloalkyl;

G^{2d} is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl, optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of G^d , alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^f)_2$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^f)_2$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^f)C(O)R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} and R^{1b} are the same or different, and at each occurrence are each independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl;

each occurrence of R^f is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

each occurrence of R^e is independently alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

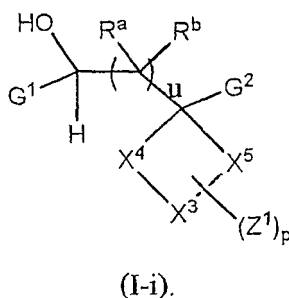
q , at each occurrence, is independently 1, 2, or 3;

each occurrence of G^d is independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; and is each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

each occurrence of R^j is independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl; and

each occurrence of R^k is independently alkyl or halolalkyl.

2. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein $-X^1$ is $-OH$ and X^2 is hydrogen.
3. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein $-X^1$ is $=NOR^{10}$ and X^2 is absent.
4. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is CH_2 or O .
5. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 is heteroaryl or aryl, each of which is optionally substituted as set forth in claim 1.
6. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 optionally substituted heteroaryl.
7. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is G^{2d} .
8. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
9. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, where G^1 is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, and G^2 is G^{2d} .
10. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, where G^1 is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
11. The compound according to claim 1 having formula (I-i) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof,



12. The compound according to claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 is heteroaryl or aryl, each of which is optionally substituted as set forth in claim 1.
13. The compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is G^{2d} or $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
14. The compound according to claim 13 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein u is 0 or 1.
15. The compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
16. The compound according to claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein u is 0 or 1.
17. The compound according to any one of claims 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, and 16, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted.
18. The compound according to claim 17 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^{2d} is optionally substituted aryl.
19. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O or CH_2 .

20. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O; X^4 is $(CH_2)_m$, X^5 is $(CH_2)_n$, and m and n are each independently 1 or 2.
21. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O; one of X^4 and X^5 is a bond, and the other is $(CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$.
22. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is CH_2 , X^4 is a bond or $(CH_2)_m$, X^5 is $(CH_2)_n$, and m and n are each independently 1 or 2.
23. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein the compound is selected from the group consisting of
- [1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - [1-(2-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(4-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - {1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-(diethylamino)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl(1-pyridin-2-ylcyclobutyl)methanol;

pyridin-2-yl(1-pyridin-3-ylcyclobutyl)methanol;
 pyridin-2-yl(1-pyridin-4-ylcyclobutyl)methanol;
 [1-(1,1'-biphenyl-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 (S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 (S)-pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 (S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](3-methylpyridin-2-yl)methanol;
 pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 [1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 [1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 pyrimidin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 pyrimidin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 (R)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 (S)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 (R)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(3,4-dichlorophenyl)cyclohexyl](pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(2-methylphenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(3-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(1-phenylethyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(4-methylbenzyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;

3-{3-[(5-fluoro-1-naphthyl)oxy]propyl}-7-[(2-methoxypyridin-3-yl)amino]-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid;

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl}methanol;

[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;

pyridin-2-yl[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl]methanol;

[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;

pyridin-2-yl[1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl]methanol;

[4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

(4-phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl}(pyridin-2-yl)methanol;

[4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

[4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

[4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

[4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;

pyridin-2-yl{4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;

pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;

2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

2-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

2-[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

2-[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

2-[1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

2-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;

(Z)-1-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-N-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)methanimine; and

(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclopropyl](pyridin-2-yl)methanol.

24. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A method for treating pain in a subject in need of such treatment comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

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

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

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN(REG, CAPUS); transient, receptor, potential, vanilloid, TRPV, TRPV3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9940072 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 12 Aug. 1999 (12.08.1999) Example 232 d.	1(part)-2(part), 4(part)-7(part), 9(part), 11(part)-14(part), 17(part)
A	WO 2010004379 A2 (GLENMARK PHARM SA et al.) 14 Jan. 2010 (14.01.2010) The whole document, especially claims	1(part)-24(part)
A	WO 2010070452 A1 (GLENMARK PHARM SA et al.) 24 Jun. 2010 (24.06.2010) The whole document, especially claims	1(part)-24(part)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2011 (29.04.2011)

Date of mailing of the international search report

19 May 2011 (19.05.2011)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

SHA, Lei

Telephone No. (86-10)62084375

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/001213

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. ☒ Claim Nos.: 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 25 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT).
- 2. ☒ Claims Nos.: 1(part)-24(part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/001213

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 9940072 A1	12.08.1999	AU 2720199 A	23.08.1999
		EP 1060166 A1	20.12.2000
		JP 2002502844 T	29.01.2002
WO 2010004379 A2	14.01.2010	CA 2728405 A1	14.01.2010
		EP 2285794 A2	23.02.2011
WO 2010070452 A1	24.06.2010	US 2010152192 A1	17.06.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/001213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

- C07D 213/30 (2006.01) i
- C07D 239/26 (2006.01) i
- C07D 405/06 (2006.01) i
- C07D 405/08 (2006.01) i
- A61K 31/4402 (2006.01) i
- A61K 31/4433 (2006.01) i
- A61K 31/505 (2006.01) i
- A61P 25/00 (2006.01) i
- A61P 29/00 (2009.01) i

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

The subject-matter of claims 1-22 relates to compounds of formula (I) or (I-i) with cyclic moiety or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of a solvates, or solvates of salts thereof, the subject-matter of claim 24 relates to the compositions thereof, wherein the definition of each substituent renders the claims 1-22 and claim 24 referring to claim 1 to cover a very large number of different kinds of compounds. But the description only provides preparation, characterization and experiment of the use of some compounds, i. e. only a few compounds claimed in the said claims have been described sufficiently in the description and thus are supported by the description. The person skilled in the art could not foresee that all kinds of compounds would achieve the purpose of the invention, accordingly the said broadly generalized claims could not be supported by the description and the description does not set forth the invention sufficiently. The subject-matter of claim 23 relates to specific compounds, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of solvates, or solvates of salts thereof. But not all of these specific compounds are supported by the description, and the description does not set forth the invention sufficiently. The present application does not meet the requirements of PCT Article 5 and PCT Article 6.

This search is carried out on the basis of claims 1(part)-24(part), in which G¹ of formula (I) or (I-i) is pyridinyl or pyrimidinyl.

SOLICITUD PROVISORIA DE ACUERDO CON 35 U.S.C 111(B) Y 37 C.F.R. 1.53 (C)

NUEVOS MODULADORES DE TRPV3

CAMPO TÉCNICO

En la presente se divulgan compuestos que son moduladores del receptor de potencial transitorio vainilloide 3 (TRPV3), composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar condiciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un subconjunto de los canales vainilloides (TRPV1-4) se conoce como termoTRPs para reflejar la observación que el calor genera apertura de canales en un rango de temperaturas cuyos límites varían entre 25°C y 52°C (Caterina, M.J.; Rosen, T.A.; Tominaga, M.; Brake, A.J.; Julius, D., *Nature* 1999, 398, 436-441). El TRPV3 presenta la característica de responder a un calor inocuo >31°C, exhibe una notable sensibilidad alrededor de la temperatura fisiológica de seres humanos, es decir 37°C, y muestra una sensibilidad dramática después de repetidos calentamientos (Smith, G.D.; Gunthorpe, M.J.; Kelsell, R.E.; Hayes, P.D.; Reilly, P.; Facer, P.; Wright, J.E.; Jerman, J.C.; Walhin, J.P.; Ooi, L.; Egerton, J.; Charles, K.J.; Smart, D.; Randall, A.D.; Anand, P.; Davis, J.B., *Nature* 2002, 418, 186-190; Xu, H.; Ramsey, I.S.; Kotecha, S.A.; Moran, M.M.; Chong, J.A.; Lawson, D.; Ge, P.; Lilly, J.; Silos-Santiago, I.; Xie, Y.; DiStefano, P.S.; Curtis, R.; Clapham, D.E., *Nature* 2002, 418, 181-186; Peier, A.M.; Reeve, A.J.; Andersson, D.A.; Moqrich, A.; Earley, T.J.; Hergarden, A.C.; Story, G.M.; Colley, S.; Hogenesch, J.B.; McIntyre, P.; Bevan, S.; Patapoutian, A., *Science* 2002, 296, 2046-2049).

El TRPV3 es un canal catiónico no selectivo con permeabilidad para el calcio, pero también para otros cationes, como por ejemplo sodio. Se ha demostrado que un gran número de compuestos activa TRPV3, e incluyen: monoterpenos, alcanfor (Peier, A.M. *et al.*, 2002; Moqrich, A.; Hwang, S.W.; Earley, T.J.; Petrus, M.J.; Murray, A.N.; Spencer, K.S.; Andahazy, M.; Story, G.M.;

PCT

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

CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.
22/F, Great Eagle Centre
23 Harbour Road
Wanchai, Hong Kong
CHINE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 04 February 2013 (04.02.2013)	
Applicant's or agent's file reference FPCH10160083	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/CN2010/001213	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 August 2010 (10.08.2010)

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

Name and Address ABBOTT LABORATORIES 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		

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

Name and Address ABBVIE INC. 1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		

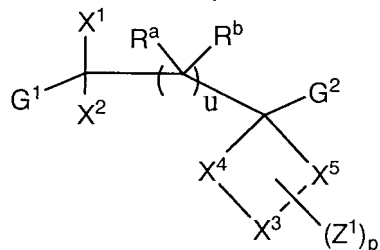
4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Taylor Sean
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

Patapoutian, A., *Science* 2005, 307, 1468-1472; Xu, H.; Blair, N.T.; Clapham, D.E., *J Neurosci.*, 2005, 25, 8924-8937), carvacrol y timol (Xu, H.; Delling, M.; Jun, J.C.; Clapham, D.E. *Nat Neurosci.*, 2006, 9, 628-635; Vogt-Eisele, A.K.; Weber, K.; Sherkheli, M.A.; Vielhaber, G.; Panten, J.; Gisselmann, G.; Hatt, H., *Br J Pharmacol.*, 2007, 151, 530-540; Earley, S.; Gonzales, A.L.; Garcia, Z.I., *Mol Pharmacol.* **2010**, Jan 19. [Epub ahead of print]); menthol (Macpherson, L.J.; Hwang, S.W.; Miyamoto, T.; Dubin, A.E.; Patapoutian, A.; Story, G.M., *Mol Cell Neurosci.*, 2006, 32, 335-343; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, 2007); cinamaldehído (Macpherson, L.J. *et al.*, 2006); acetato de incensol (Moussaieff, A.; Rimmerman, N.; Bregman, T.; Straiker, A.; Felder, C.C.; Shoham, S.; Kashman, Y.; Huang, S.M.; Lee, H.; Shohami, E.; Mackie, K.; Caterina, M.J.; Walker, J.M.; Fride, E.; Mechoulam, R., *FASEB J.* 2008, 22, 3024-3034.); y análogos vainilloides, eugenol y etil vainillina (Hu, H.Z.; Gu, Q.; Wang, C.; Colton, C.K.; Tang, J.; Kinoshita-Kawada, M.; Lee, L.Y.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Biol Chem.*, 2004, 279, 35741-35748; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, 2007; Xu, H. *et al.*, 2006). Si bien son relativamente débiles (EC_{50} , $\sim 40 \mu M$) y no específicos entre los TRPs, los compuestos 2-aminoetoxidifenilborato (2-APB) y anhídrido difenilborónico (DPBA) se han utilizado ampliamente y prolíficamente para caracterizar los atributos clave de TRPV3 en ensayos celulares y de electrofisiología (Hu, H.Z. *et al.*, 2004; Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Neuro.*, 2004, 24, 5177-5182; Chung, M.K.; Güler, A.D.; Caterina, M.J., *J Biol Chem.*, 2005, 280, 15928-15941). En tanto el calor y la unión directa del ligando claramente son fundamentales en la farmacología de TRPV3, existe cada vez mayor evidencia de una potenciación por el ácido araquidónico, otros derivados de ácidos grasos insaturados (Hu, H.Z.; Xiao, R.; Wang, C.; Gao, N.; Colton, C.K.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Cell Physiol.*, 2006, 208, 201-212) y óxido nítrico (Aley, K.O.; McCarter, G.; Levine, J.D., *J Neurosci.*, 1998, 18, 7008-7014; Yoshida, T.; Inoue, R.; Morii, T.; Takahashi, N.; Yamamoto, S.; Hara, Y.; Tominaga, M.; Shimizu, S.; Sato, Y.; Mori, Y., *Nat Chem Biol.*, 2006, 2, 596-607) lo cual sugiere que la activación real

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula (I),



(I)

o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

cada instancia de R^a y R^b , es en forma independiente en cada caso hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, OH, O(alquilo), o fenilo opcionalmente sustituido;

u es 0, 1, o 2;

X^3 es CH_2 , O, S, $\text{S}(\text{O})_2$, o $\text{N}(\text{R}^{1x})(\text{R}^{2x})$ donde R^{1x} y R^{2x} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

X^4 es una unión o $(\text{CH}_2)_m$ y X^5 es una unión o $(\text{CH}_2)_n$; con la condición de que sólo uno de X^4 y X^5 es una unión, y que cuando uno de X^4 y X^5 es una unión, y m o n es 1, luego X^3 es CH_2 ;

m y n son enteros que pueden ser iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí 1, 2, 3, o 4;

cada grupo Z^1 es un sustituyente opcional sobre cualquier átomo de carbono sustituible del anillo que contiene X^3 , X^4 , y X^5 , y es en forma independiente alquilo, O(alquilo), oxo, halógeno, haloalquilo, o OH; dos grupos Z^1 que se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos opcionalmente forman un anillo heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

$-X^1$ es $-\text{OH}$ y X^2 es hidrógeno; o $-X^1$ es $=\text{NOR}^{10}$ y X^2 se encuentra ausente donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, o $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$;

G^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, OH, O(alquilo), NH_2 , $N(H)$ (alquilo), N (alquil)₂, heteroarilo, y heterociclo; donde las unidades heteroarilo y heterociclo en forma independiente entre sí no están sustituidas o están sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, O(alquilo), halógeno, y haloalquilo;

G^2 es G^{2d} o $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde

r es 1, 2, o 3;

R^{1g} y R^{2g} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, O(alquilo), $C(O)CH_3$, o haloalquilo;

G^{2d} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en G^d , alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^f)_2$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^f)_2$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^f)C(O)R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} y R^{1b} , son iguales o diferentes, y en cada caso son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

cada instancia de R^f es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

cada instancia de R^e es en forma independiente alquilo, haloalquilo, G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

q, en cada caso, es en forma independiente 1, 2, o 3;

cada instancia de G^d es en forma independiente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; y cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, -CN, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

cada instancia de R^j es en forma independiente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; y

cada instancia de R^k es en forma independiente alquilo o haloalquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE $-X^1$ es $-OH$ y X^2 es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE $-X^1$ es $=NOR^{10}$ y X^2 se encuentra ausente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es CH_2 o O .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se determina en la reivindicación 1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato,

sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 heteroarilo opcionalmente sustituido.

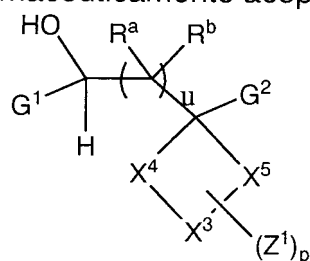
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es G^{2d} .

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y G^2 es G^{2d} .

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I-i) o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I-i).

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se determina en la reivindicación 1.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal, solvato,

sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es G^{2d} . o $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE u es 0 o 1.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE u es 0 o 1.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, y 16, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O o CH_2 .

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O; X^4 es $(CH_2)_m$, X^5 es $(CH_2)_n$, y m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O; uno de X^4 y X^5 es una unión, y el otro es

$(\text{CH}_2)_3$ o $(\text{CH}_2)_4$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es CH_2 , X^4 es una unión o $(\text{CH}_2)_m$, X_5 es $(\text{CH}_2)_n$, y m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(2-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(dietilamino)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-2-ilciclobutil)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-3-ilciclobutil)metanol;

piridin-2-il(1-piridin-4-ilciclobutil)metanol;
[1-(1,1'-bifenil-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
[1-(3-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
[1-(4-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
[1-(4-bencilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
(S)-piridin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
(S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](3-metilpiridin-2-il)metanol;
pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
[1-(3-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
[1-(4-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
pirimidin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
pirimidin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
(R)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
(S)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
(R)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
[1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil](piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(3-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(2-metilfenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(4-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(3-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(2-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
{1-[1-(4-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;

{1-[1-(2-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 [1-(1-feniletil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilbencil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 ácido 3-{3-[(5-fluoro-1-naftil)oxi]propil}-7-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-indol-2-carboxílico;
 piridin-2-il(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol;
 [1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil]metanol;
 [1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil]metanol;
 [4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 (4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol;
 [4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(3,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;

(Z)-1-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-N-hidroxi-1-(piridin-2-il)metanimina; y

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil](piridin-2-il)metanol.

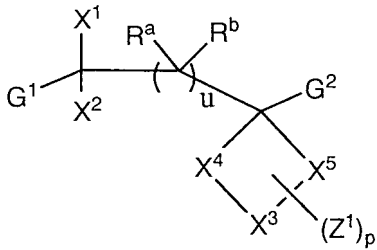
24. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Un método para tratar el dolor en un sujeto que necesite dicho tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

NUEVOS MODULADORES DE TRPV3

RESUMEN

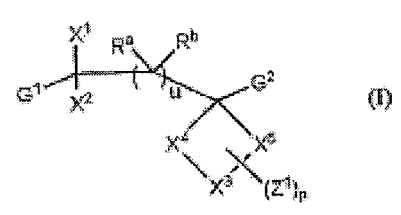
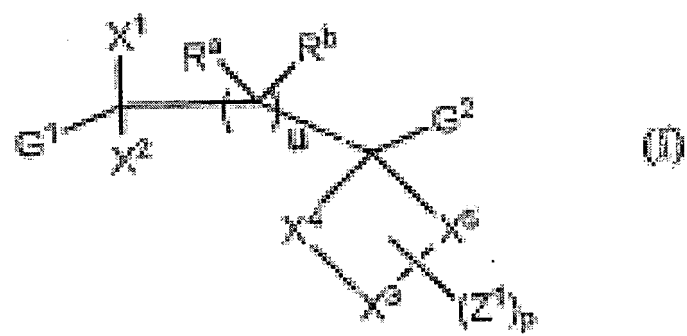
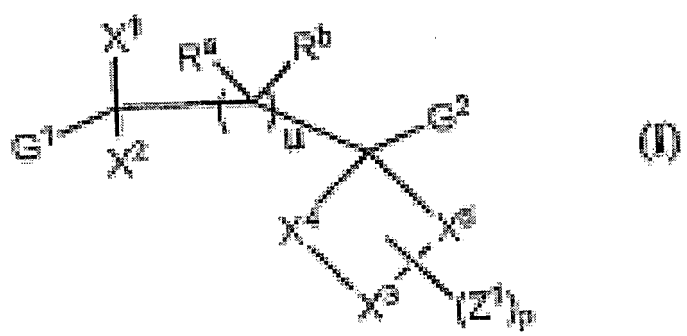
Moduladores de TRPV3 de fórmula (I)



(I),

donde G¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G², Z¹, R^a, R^b, u, y p son como se definen en la memoria descriptiva. Composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar estados clínicos y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS
Calle 94A N° 7A-09
Bogotá - COLOMBIA



34
38

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS					
PATENTE DE INVENCION _____		PCT <u>X</u>		MODELO DE UTILIDAD _____		DISEÑO INDUSTRIAL _____	
(21)	No. de solicitud			(22)	Fecha de solicitud		
(51)	Clasificación internacional C07D 213/30, A61K 31/4402, A61K 31/4433, A61K 31/505, A61P 25/00, A61P 29/00, C07D 239/26, C07D 405/06, C07D 405/08						
(71)	Solicitante (s) ABBVIE INC						
(72)	Inventor (es) BAYBURT, Erol, K.; CLAPHAM, Bruce; COX, Phil, B.; DAANEN, Jerome, F.; GOMTSYAN, Arthur; KORT, Michael, E.; KYM, Philip, R.; VOIGHT, Eric, A.						
(74)	Apoderado DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO						
(30)	Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
(85)	Fecha inicio fase nacional:				(87)	Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 16/02/2012	
	Fecha de presentación de la solicitud: 10/08/2010					Nº publicación: WO/2012/019315 A1	
	No. de solicitud: PCT/CN2010/001213						
(54)	Título: NUEVOS MODULADORES DE TRPV3						

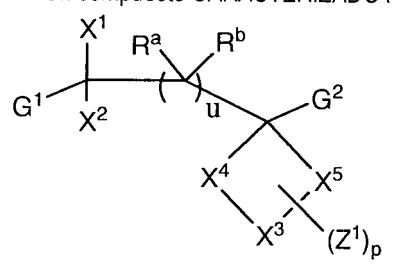
38
35

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u> X </u> PCT
---	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 213/30, A61K 31/4402, A61K 31/4433, A61K 31/505, A61P 25/00, A61P 29/00, C07D 239/26, C07D 405/06, C07D 405/08
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) ABBVIE INC
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) BAYBURT, Erol, K. CLAPHAM, Bruce COX, Phil, B. DAANEN, Jerome, F. GOMTSYAN, Arthur KORT, Michael, E. KYM, Philip, R. VOIGHT, Eric, A.
(31) No. Prioridad	
(32) Fecha	
(33) Pais	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título NUEVOS MODULADORES DE TRPV3	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 10/08/2010 No. de solicitud PCT/CN2010/001213	(87) Publicación internacional Fecha 16/02/2012 No. Publicación WO/2012/019315 A1

Resumen reivindicación (es):

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula (I),



(I)

o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada instancia de Ra y Rb, es en forma independiente en cada caso hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, OH, O(alquilo), o fenilo opcionalmente sustituido;

u es 0, 1, o 2;

X3 es CH2, O, S, S(O)2, o N(R1x)(R2x) donde R1x y R2x son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o -C(O)CH3;

X4 es una unión o (CH2)m y X5 es una unión o (CH2)n; con la condición de que sólo uno de X4 y X5 es una unión, y que cuando uno de X4 y X5 es una unión, y m o n es 1, luego X3 es CH2;

m y n son enteros que pueden ser iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí 1, 2, 3, o 4;

cada grupo Z1 es un sustituyente opcional sobre cualquier átomo de carbono sustituible del anillo que contiene X3, X4, y X5, y es en forma independiente alquilo, O(alquilo), oxo, halógeno, haloalquilo, o OH; dos grupos Z1 que se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos opcionalmente forman un anillo heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

-X1 es -OH y X2 es hidrógeno; o -X1 es =NOR10 y X2 se encuentra ausente donde R10 es hidrógeno, alquilo, o -C(O)alquilo;

G1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, OH, O(alquilo), NH2, N(H)(alquilo), N(alquil)2, heteroarilo, y heterociclo; donde las unidades heteroarilo y heterociclo en forma independiente entre sí no están sustituidas o están sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, O(alquilo), halógeno, y haloalquilo;

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
	Dependencia: 0	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2			
3			
4	13-46948-0		
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:

Anexa. Sobre manila - con cd
10 y 11
Pathy



No. 13-046948- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35



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 X MODELO DE UTILIDAD PCT Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

Completa X 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

(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)(10) International Publication Number
WO 2012/019315 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/30 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CN2010/001213

(22) International Filing Date:

10 August 2010 (10.08.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except LC, US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).(71) Applicant (for LC only): **ABBOTT LABORATORIES TRADING (SHANGHAI) COMPANY, LTD** [CN/CN]; 28/F Ciro's Plaza, 388 West Nan Jing Road, Shanghai 200000 (CN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAYBURT, Erol, K.** [US/US]; 17462 West Chestnut, Gurnee, IL 60031 (US). **CLAPHAM, Bruce** [GB/US]; 2813 Falling Waters Drive, Lindenhurst, IL 60046 (US). **COX, Phil, B.** [US/US]; 285 N. Cambridge Court, Grayslake, IL 60030 (US). **DAANEN, Jerome, F.** [US/US]; 4137 Nantucket Place, Racine, WI 53405 (US). **GOMTSYAN, Arthur** [US/US]; 104 Adair Court, Vernon Hills, IL 60061 (US). **KORT, Michael, E.** [US/US]; 507 Green Avenue, Lake

Bluff, IL 60044-1529 (US). **KYM, Philip, R.** [US/US]; 1002 Gracewood Drive, Libertyville, IL 60048 (US). **VOIGHT, Eric, A.** [US/US]; 10615 48th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 (US).

(74) Agent: **CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.**; 22/F, Great Eagle Centre, 23 Harbour Road, Wanchai, Hong Kong (CN).

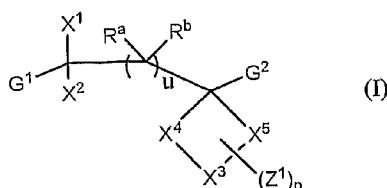
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

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

(54) Title: NOVEL TRPV3 MODULATORS



(57) Abstract: Disclosed herein are modulators of TRPV3 of formula (I), wherein G¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G², Z¹, R^a, R^b, u, and p are as defined in the specification. Compositions comprising such compounds and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions are also presented.

NOVEL TRPV3 MODULATORS

TECHNICAL FIELD

Compounds that are Transient Receptor Potential Vanilloid 3 (TRPV3) modulators, compositions comprising such compounds, and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions, are disclosed herein.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A subset of the vanilloid channels (TRPV1-4) are referred to as thermoTRPs to reflect the observation that heat elicits channel opening across a continuum of temperatures with thresholds ranging from 25°C to 52°C (Caterina, M.J.; Rosen, T.A.; Tominaga, M.; Brake, A.J.; Julius, D., *Nature* **1999**, 398, 436-441). TRPV3 characteristically responds to innocuous heat >31°C, exhibits exquisite sensitivity around the physiological temperature of humans, 37°C, and sensitizes dramatically following repetitive heating (Smith, G.D.; Gunthorpe, M.J.; Kelsell, R.E.; Hayes, P.D.; Reilly, P.; Facer, P.; Wright, J.E.; Jerman, J.C.; Walhin, J.P.; Ooi, L.; Egerton, J.; Charles, K.J.; Smart, D.; Randall, A.D.; Anand, P.; Davis, J.B., *Nature* **2002**, 418, 186-190.; Xu, H.; Ramsey, I.S.; Kotecha, S.A.; Moran, M.M.; Chong, J.A.; Lawson, D.; Ge, P.; Lilly, J.; Silos-Santiago, I.; Xie, Y.; DiStefano, P.S.; Curtis, R.; Clapham, D.E., *Nature* **2002**, 418, 181-186; Peier, A.M.; Reeve, A.J.; Andersson, D.A.; Moqrich, A.; Earley, T.J.; Hergarden, A.C.; Story, G.M.; Colley, S.; Hogenesch, J.B.; McIntyre, P.; Bevan, S.; Patapoutian, A., *Science* **2002**, 296, 2046-2049).

TRPV3 is a nonselective cation channel with permeability for calcium, but also to other cations, for example sodium. Multiple compounds that have been shown to activate TRPV3, include: monoterpenes, camphor (Peier, A.M. *et al.*, **2002**; Moqrich, A.; Hwang, S.W.; Earley, T.J.; Petrus, M.J.; Murray, A.N.; Spencer, K.S.; Andahazy, M.; Story, G.M.; Patapoutian, A., *Science* **2005**, 307, 1468-1472; Xu, H.; Blair, N.T.; Clapham, D.E., *J Neurosci.* **2005**, 25, 8924-8937), carvacrol, and thymol (Xu, H.; Delling, M.; Jun, J.C.; Clapham, D.E. *Nat Neurosci.* **2006**, 9, 628-635; Vogt-Eisele, A.K.; Weber, K.; Sherkheli, M.A.; Vielhaber, G.; Panten, J.; Gisselmann, G.; Hatt, H., *Br J Pharmacol.* **2007**, 151, 530-540; Earley, S.; Gonzales, A.L.; Garcia, Z.I., *Mol Pharmacol.* **2010**, Jan 19. [Epub ahead of print]); menthol (Macpherson, L.J.; Hwang, S.W.; Miyamoto, T.; Dubin, A.E.; Patapoutian,

A; Story, G.M., *Mol Cell Neurosci.* **2006**, 32, 335-343; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, **2007**); cinnamaldehyde (Macpherson, L.J. *et al.*, **2006**); incensole acetate (Moussaieff, A.; Rimmerman, N.; Bregman, T.; Straiker, A.; Felder, C.C.; Shoham, S.; Kashman, Y.; Huang, S.M.; Lee, H.; Shohami, E.; Mackie, K.; Caterina, M.J.; Walker, J.M.; Fride, E.; Mechoulam, R., *FASEB J.* **2008**, 22, 3024-3034.); and vanilloid analogs, eugenol and ethyl vanillin (Hu, H.Z.; Gu, Q.; Wang, C.; Colton, C.K.; Tang, J.; Kinoshita-Kawada, M.; Lee, L.Y.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Biol Chem.* **2004**, 279, 35741-35748; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, **2007**; Xu, H. *et al.*, **2006**). Though relatively weak (EC_{50} , $\sim 40 \mu M$) and nonspecific across TRPs, 2-aminoethoxydiphenylborate (2-APB) and diphenylboronic anhydride (DPBA) have been widely and productively used to characterize key attributes of TRPV3 in cellular assays and electrophysiology (Hu, H.Z. *et al.*, **2004**; Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Neurosci.* **2004**, 24, 5177-5182; Chung, M.K.; Güler, A.D.; Caterina, M.J., *J Biol Chem.* **2005**, 280, 15928-15941). While heat and direct ligand binding are clearly central to TRPV3 pharmacology, accumulating evidence of potentiation by arachidonic acid, other unsaturated fatty acid derivatives (Hu, H.Z.; Xiao, R.; Wang, C.; Gao, N.; Colton, C.K.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Cell Physiol.* **2006**, 208, 201-212), and nitric oxide (Aley, K.O.; McCarter, G.; Levine, J.D., *J Neurosci.* **1998**, 18, 7008-7014; Yoshida, T.; Inoue, R.; Morii, T.; Takahashi, N.; Yamamoto, S.; Hara, Y.; Tominaga, M.; Shimizu, S.; Sato, Y.; Mori, Y., *Nat Chem Biol.* **2006**, 2, 596-607) suggests that authentic activation involves stimulation of G protein-coupled receptors and downstream second messenger signal cascades (e.g., phospholipase C, protein kinase C) that mediate local inflammatory responses and nociceptor sensitization that could enhance TRPV3 function (Xu, H. *et al.*, **2006**) in a pathophysiological, as compared to basal, state.

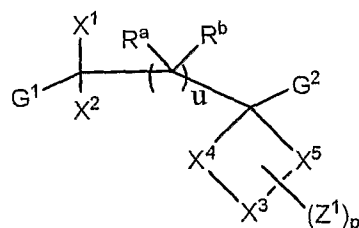
Evidence suggests that transcriptional regulation of the TRPV3 gene restricts its basal expression and is responsible for enhanced expression following nerve injury. Levels of TRPV3 mRNA recovered from rat L4 and L5 DRG neurons is elevated in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain, as compared to uninjured rats (US7396910). Similar upregulation of TRPV3 has been observed in sensory neurons following peripheral nerve injury in humans (Facer, P.; Casula, M.A.; Smith, G.D.; Benham, C.D.; Chessell, I.P.; Bountra, C.; Sinisi, M.; Birch, R.; Anand, P., *BMC Neurol.* **2007**, 7, 11-22; Smith G.D. *et al.*, **2002**).

One feature that distinguishes TRPV3 from the other thermoTRPs is its relatively prominent localization in skin (Peier, A.M. *et al.*, **2002**; Xu, H. *et al.*, **2002**). TRPV3 is also expressed in dorsal root ganglion, trigeminal ganglion, spinal cord and brain (Xu, H. *et al.*,

5 well as upregulation of TRPV3 in disease states is consistent with a likely role of TRPV3 in
pain (Caterina MJ., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2007**, 292, R64-R76; Lee, H.;
Caterina, M.J., *Pflugers Arch.* **2005**, 451, 160-167; Güler, A.D.; Lee, H.; Iida, T.; Shimizu, I.;
Tominaga, M.; Caterina, M., *J Neurosci.* **2002**, 22, 6408-6414; Chung, M.K. *et al.*, **2003**;
Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Biol Chem.* **2004**, 279,
10 21569-21575). In a keratinocyte cell line, stimulation of TRPV3 leads to release of
inflammatory mediators including interleukin-1. Thus TRPV3 may also play an important
role in regulating inflammation, itch (Steinhoff, M. and Biro, T. *J. Invest. Dermatology*,
2009, 129, 531-535) and pain that results from the release of inflammatory stimuli. In
addition, localization of TRPV3 in non-neuronal tissues, especially skin, suggests also that
15 pharmacological modulation of the channel may provide a therapy to treat diseases that
impair the skin barrier (Montell, C. *Cell*, **2010**, April 16, 218-220) and have additional, as yet
unidentified, benefit for disease states beyond pain. Accordingly, compounds that can
modulate one or more functions of TRPV3 can have various therapeutic utilities.

20

Disclosed herein are compounds of formula (I)



(I)

or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of solvates, or solvates of salts thereof,

25 wherein

each occurrence of R^a and R^b, are each independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, halogen, OH, O(alkyl), or optionally substituted phenyl;

u is 0, 1, or 2;

X^3 is CH_2 , O, S, $S(O)_2$, or $N(R^{1x})(R^{2x})$ wherein R^{1x} and R^{2x} are the same or different,

and are each independently hydrogen, alkyl, or $-C(O)CH_3$;

X^4 is a bond or $(CH_2)_m$ and X^5 is a bond or $(CH_2)_n$; with the proviso that only one of X^4 and X^5 is a bond, and that when one of X^4 and X^5 is a bond, and m or n is 1, then X^3 is CH_2 ;

m and n are integers that can be the same or different, and are each independently 1, 2, 3, or 4;

each Z^1 group is an optional substituent on any substitutable carbon atom of the ring containing X^3 , X^4 , and X^5 , and is independently alkyl, O(alkyl), oxo, halogen, haloalkyl, or OH; two Z^1 groups that are resided on the same carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached optionally form a 4-6 membered monocyclic heterocycle ring containing one or two oxygen atoms;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

$-X^1$ is $-OH$ and X^2 is hydrogen; or $-X^1$ is $=NOR^{10}$ and X^2 is absent wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, or $-C(O)alkyl$;

G^1 is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, OH, O(alkyl), NH_2 , $N(H)(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, heteroaryl, and heterocycle; wherein the heteroaryl and the heterocycle moieties are each independently unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from the group consisting of alkyl, O(alkyl), halogen, and haloalkyl;

G^2 is G^{2d} or $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein

r is 1, 2, or 3;

R^{1g} and R^{2g} are the same or different, and are each independently hydrogen, alkyl, O(alkyl), $C(O)CH_3$, or haloalkyl;

G^{2d} is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl, optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of G^d , alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^f)_2$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^f)_2$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^f)C(O)R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} and R^{1b} , are the same or different, and at each occurrence are each independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl;

each occurrence of R^f is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

5 each occurrence of R^e is independently alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

q , at each occurrence, is independently 1, 2, or 3;

each occurrence of G^d is independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; and is each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5

10 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$,
15 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

each occurrence of R^j is independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl; and

each occurrence of R^k is independently alkyl or haloalkyl.

20 Another aspect relates to pharmaceutical compositions comprising therapeutically effective amount of a compound described herein or pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. Such compositions can be administered in accordance with methods described herein, typically as part of a therapeutic regimen for treatment or prevention of
25 conditions and disorders related to TRPV3 activity. More particularly, the methods are useful for treating conditions related to pain such as, but not limited to, chronic pain, neuropathic pain, nociceptive pain, osteoarthritic pain, inflammatory pain, cancer pain, lower back pain, post operative pain, and eye pain.

Further, provided herein are uses of the present compounds or pharmaceutically
30 acceptable salts, solvates, or salts of solvates thereof, in the manufacture of medicaments for the treatment of the disease or conditions described above, alone or in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, particularly for the treatment of pain such as, but not limited to, chronic pain, neuropathic pain, nociceptive pain, osteoarthritic pain, inflammatory

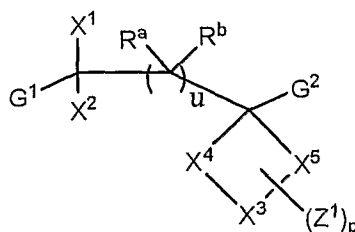
pain, cancer pain (e.g. bone cancer pain), lower back pain, post operative pain, and eye pain, or combinations thereof.

The compounds, compositions comprising the compounds, pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of the solvates, or solvates of the salts thereof, and methods for treating or preventing conditions and disorders by administering the compounds or compositions thereof, are further described herein.

These and other objectives are described further in the following paragraphs. These objectives should not be deemed to narrow the scope of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds of formula (I)



(I)

wherein G¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G², Z¹, R^a, R^b, u, and p are as defined above in the Summary and below in the Detailed Description are disclosed. Compositions comprising such compounds and methods for treating conditions and disorders using such compounds and compositions are also disclosed.

In various embodiments, compounds described herein may contain variables that occur more than one time in any substituent or in the compound described or any other formulae herein. Definition of a variable on each occurrence is independent of its definition at another occurrence. Further, combinations of variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. Stable compounds are compounds that can be isolated from a reaction mixture.

a. Definitions

It is noted that, as used in this specification and the intended claims, the singular form “a,” “an,” and “the” include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to “a compound” includes a single compound as well as one or more of the same or different compounds, reference to “optional a pharmaceutically acceptable carrier” refers to a single optional pharmaceutically acceptable carrier as well as one or more pharmaceutically acceptable carriers, and the like.

As used in the specification and the appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

The term "alkenyl" as used herein, means a straight or branched hydrocarbon chain containing from 2 to 10 carbons and containing at least one carbon-carbon double bond. The term "C₂-C₄ alkenyl" means an alkenyl group containing 2-4 carbon atoms. Non-limiting examples of alkenyl include buta-2,3-dienyl, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-methyl-1-heptenyl, and 3-decenyl.

The term "alkenylene" means a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon of 2 to 4 carbon atoms and contains at least one carbon-carbon double.

Representative examples of alkenylene include, but are not limited to, -CH=CH- and -CH₂CH=CH-.

The term "alkyl" as used herein, means a straight or branched, saturated hydrocarbon chain containing from 1 to 10 carbon atoms. The term "C_x-C_y alkyl" means a straight or branched chain, saturated hydrocarbon containing x to y carbon atoms. For example "C₂-C₁₀ alkyl" means a straight or branched chain, saturated hydrocarbon containing 2 to 10 carbon atoms. For example "C₁-C₄ alkyl" means a straight or branched chain, saturated hydrocarbon containing 1 to 4 carbon atoms. Examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.

The term "alkylene" means a divalent group derived from a straight or branched, saturated hydrocarbon chain of 1 to 10 carbon atoms, for example, of 1 to 4 carbon atoms. Examples of alkylene include, but are not limited to, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, and -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

The term "alkynyl" as used herein, means a straight or branched chain hydrocarbon group containing from 2 to 10 carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. The term "C₂-C₄ alkynyl" means an alkynyl group containing from 2 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkynyl include, but are not limited, to acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butyne, 2-pentyne, and 1-butyne.

The term "aryl" as used herein, means phenyl or a bicyclic aryl. The bicyclic aryl is naphthyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkenyl. Non-limiting examples of the aryl groups include dihydroindenyl (e.g. 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl), indenyl, naphthyl, dihydronaphthalenyl, and tetrahydronaphthalenyl (e.g. 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl). The aryl groups can be unsubstituted or substituted,

and the bicyclic aryl is attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom contained within the bicyclic ring system.

The term "cycloalkyl" or "cycloalkane" as used herein, means a monocyclic or a bicyclic. The monocyclic cycloalkyl is a carbocyclic ring system containing three to eight carbon atoms, zero heteroatoms and zero double bonds. Examples of monocyclic ring systems include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. The bicyclic cycloalkyl is a monocyclic cycloalkyl fused to a monocyclic cycloalkyl ring. The monocyclic or bicyclic cycloalkyl ring may contain one or two alkylene bridges, each consisting of one, two, three, or four carbon atoms, each linking two non-adjacent carbon atoms of the ring system. Non-limiting examples of such bridged cycloalkyl ring systems include bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, bicyclo[4.2.1]nonane, tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane (octahydro-2,5-methanopentalene or noradamantane), and tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (adamantane). The monocyclic and the bicyclic cycloalkyls can be unsubstituted or substituted, and are attached to the parent molecular moiety through any substitutable atom contained within the ring system.

The term "cycloalkenyl" or "cycloalkene" as used herein, means a monocyclic or a bicyclic hydrocarbon ring system. The monocyclic cycloalkenyl has four-, five-, six-, seven- or eight carbon atoms and zero heteroatoms. The four-membered ring systems have one double bond, the five- or six-membered ring systems have one or two double bonds, and the seven- or eight-membered ring systems have one, two, or three double bonds. Representative examples of monocyclic cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and cyclooctenyl. The bicyclic cycloalkenyl is a monocyclic cycloalkenyl fused to a monocyclic cycloalkyl group, or a monocyclic cycloalkenyl fused to a monocyclic cycloalkenyl group. The monocyclic or bicyclic cycloalkenyl ring may contain one or two alkylene bridges, each consisting of one, two, three, or four carbon atoms, each linking two non-adjacent carbon atoms of the ring system. Representative examples of the bicyclic cycloalkenyl groups include, but are not limited to, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-indene, octahydronaphthalenyl, and 1,6-dihydro-pentalene. The monocyclic and bicyclic cycloalkenyl can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable atom contained within the ring systems, and can be unsubstituted or substituted.

The term "halo" or "halogen" as used herein, means Cl, Br, I, or F.

The term "haloalkyl" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, in which one, two, three, four, five or six hydrogen atoms are replaced by halogen. The term "C₁-C₄ haloalkyl" means a C₁-C₄ alkyl group, as defined herein, in which one, two, three, four, five or six hydrogen atoms are replaced by halogen. Representative examples of haloalkyl include, but are not limited to, chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-chloro-3-fluoropentyl, trifluorobutyl (such as, but not limited to, 4,4,4-trifluorobutyl), and trifluoropropyl (such as, but not limited thereto, 3,3,3-trifluoropropyl).

The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, means a monocyclic heterocycle or a bicyclic heterocycle. The monocyclic heterocycle is a three-, four-, five-, six-, seven-, or eight-membered ring containing at least one heteroatom independently selected from the group consisting of O, N, and S. The three- or four-membered ring contains zero or one double bond, and one heteroatom selected from the group consisting of O, N, and S. The five-membered ring contains zero or one double bond and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. The six-membered ring contains zero, one, or two double bonds and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. The seven- and eight-membered rings contains zero, one, two, or three double bonds and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Non-limiting examples of monocyclic heterocycles include azetidiny, azepany, aziridiny, diazepany, 1,3-dioxany, 1,3-dioxolany, 1,3-dithiolany, 1,3-dithiany, imidazoliny, imidazolidiny, isothiazoliny, isothiazolidiny, isoxazoliny, isoxazolidiny, morpholiny, oxadiazoliny, oxadiazolidiny, oxazoliny, oxazolidiny, oxetany, piperaziny, piperidiny, pyran, pyrazoliny, pyrazolidiny, pyrroliny, pyrrolidiny, tetrahydrofurany, tetrahydropyran, tetrahydrothien, thiadiazoliny, thiadiazolidiny, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny (thiomorpholine sulfone), thiopyran, and trithian. The bicyclic heterocycle is a monocyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle. Non-limiting examples of bicyclic heterocycles include e.g. dihydrochromenyl (e.g. 3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl), benzopyran, benzothiopyran, 2,3-dihydrobenzofurany, 2,3-dihydrobenzothien, and 2,3-dihydro-1H-indolyl. The monocyclic and the bicyclic heterocycles may contain an alkenylene bridge of two, three, or four carbon atoms, or one or two alkylene bridges of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms, or combinations thereof, wherein each bridge links two non-adjacent

atoms of the ring system. Non-limiting examples of such bridged heterocycles include octahydro-2,5-epoxypentalene, azabicyclo[2.2.1]heptyl (including 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl), hexahydro-2*H*-2,5-methanocyclopenta[*b*]furan, hexahydro-1*H*-1,4-methanocyclopenta[*c*]furan, aza-admantane (1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane), and oxa-

5 adamantane (2-oxatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane). The monocyclic and the bicyclic heterocycles can be unsubstituted or substituted, and are connected to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom or any substitutable nitrogen atom contained within the rings. The nitrogen and sulfur heteroatoms in the heterocycle rings may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quarternized.

10 The term "heteroaryl" as used herein, means a monocyclic heteroaryl or a bicyclic heteroaryl. The monocyclic heteroaryl is a five- or six-membered ring. The five-membered ring contains two double bonds. The five membered ring may contain one heteroatom selected from O or S; or one, two, three, or four nitrogen atoms and optionally one oxygen or one sulfur atom. The six-membered ring contains three double bonds and one, two, three or

15 four nitrogen atoms. Representative examples of monocyclic heteroaryl include, but are not limited to, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, and triazinyl. The bicyclic heteroaryl consists of a monocyclic heteroaryl fused to a phenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a

20 monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heteroaryl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heterocycle. Non-limiting examples of bicyclic heteroaryl groups include benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, 6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl,

25 pyridoimidazolyl, quinolinyl, thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl, and 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl. The monocyclic and bicyclic heteroaryl groups can be substituted or unsubstituted and are connected to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom or any substitutable nitrogen atom contained within the ring systems.

30 The term "heteroatom" as used herein, means a nitrogen, oxygen, or sulfur atom.

The term "oxo" as used herein, means a =O group.

"Treatment" or "treating" pain includes acute or chronic pain and refers to: (1) preventing pain, i.e. causing pain not to develop or occur with less intensity in a subject that may be exposed or predisposed to pain but does not yet experience or display pain, (2)

inhibiting pain, i.e., arresting the development or reversing pain, or (3) relieving pain, i.e., decreasing the amount of pain experienced by the subject.

The term "subject" includes animals such as mammals, including, but not limited to, primates (e.g., humans), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice and the like. In preferred embodiments, the subject is a human.

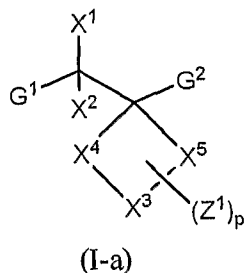
b. Compounds

Compounds of formula (I) are as described above.

Particular values of variable groups in compounds of formula (I) are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the other values, definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R^a , R^b , and u have values as described in the Summary. For example, in certain embodiments, u is 0 or 1. In certain embodiments, u is 0. In yet other embodiments, u is 1. In conjunction with any of the embodiments described herein above or below, R^a and R^b , for example, are hydrogen.

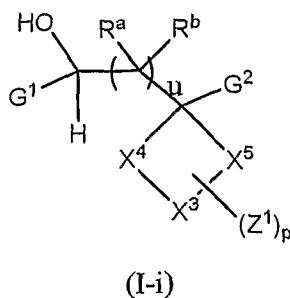
Examples of compounds of formula (I) wherein u is 0 can be exemplified by compounds of formula (I-a)



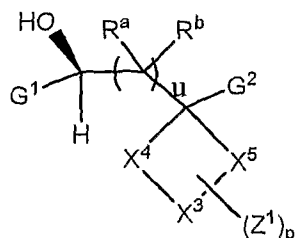
wherein G^1 , G^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , Z^1 , and p are as disclosed in the Summary and embodiments herein below.

X^1 and X^2 for formula (I) and (I-a) have values as described in the Summary.

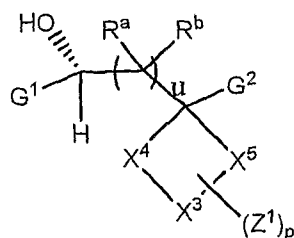
For example, in certain embodiments, $-X^1$ is $-OH$ and X^2 is hydrogen, as exemplified by formula (I-i)



Compounds of formula (I-i) may exist as stereoisomers wherein asymmetric or chiral centers are present. Thus, contemplated are compounds of formula (I-i-a), (I-i-b), and mixtures (including racemic mixtures) of various ratios thereof:

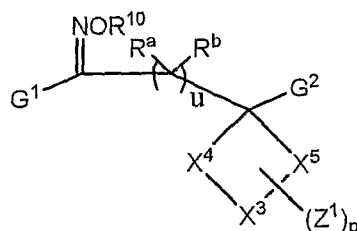


(I-i-a)



(I-i-b)

- 5 In certain embodiments, X^2 is absent, and $-X^1$ is $=NOR^{10}$ wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, or $-C(O)alkyl$, and X^2 is absent. Thus, included, but not limited to, are compounds of formula (I-ii)



(I-ii)

- 10 G^1 , G^2 , X^3 , X^4 , X^5 , Z^1 , R^{10} , R^a , R^b , u , and p for formula (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) have values as described in the Summary for formula (I) and embodiments herein.

In conjunction with any of the embodiments disclosed above and below, R^{10} has values as described in the Summary and herein. For example, in certain embodiments R^{10} is hydrogen.

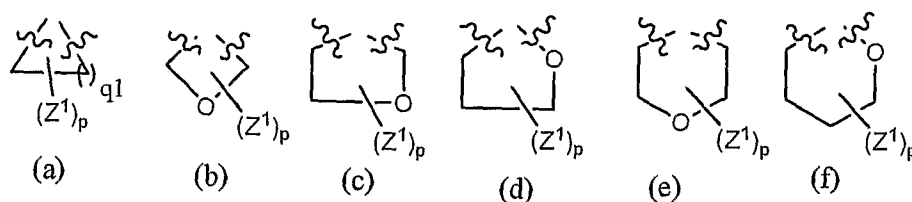
- 15 X^3 , X^4 , and X^5 for compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) are as described in the Summary. X^3 , for example, is CH_2 or O. In certain embodiments, X^3 is O. In certain embodiments, X^3 is CH_2 .

In certain embodiments, X^3 is O, X^4 is $(CH_2)_m$, and X^5 is $(CH_2)_n$ wherein m and n are each independently 1 or 2.

- 20 In certain embodiments, X^3 is O, one of X^4 and X^5 is a bond, and the other is $(CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$.

In certain embodiments, X^3 is CH_2 , X^4 is a bond or $(CH_2)_m$, and X^5 is $(CH_2)_n$ wherein m and n are each independently 1 or 2.

In certain embodiments, X^3 , X^4 , and X^5 together is



wherein $q1$ is 1, 2, 3, or 4, and the curvy lines represent the points of attachment.

Each Z^1 represents optional substituent on any substitutable carbon atom of the ring containing X^3 , X^4 , and X^5 , and has values as disclosed in the Summary.

5 p is 0, 1, 2, 3, or 4. In certain embodiments, p is 0, 1, or 2. In other embodiments, p is 0 or 1. In yet other embodiments, p is 0. In still other embodiments, p is 1.

G^1 for formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) are as described in the Summary. In certain embodiments, G^1 is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted as described in the Summary and embodiments herein.

10 In certain embodiments, G^1 is optionally substituted heteroaryl. In certain embodiments, G^1 is an optionally substituted monocyclic heteroaryl. In yet other embodiments, G^1 is an optionally substituted bicyclic heteroaryl. Examples of G^1 include, but not limited thereto, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, and pyrazolyl, each of which is optionally substituted as described in the Summary and embodiments herein. In
15 certain embodiments, G^1 is optionally substituted pyridinyl.

In conjunction with embodiments described herein above and below, examples of the optional substituents of the heteroaryl group of G^1 include, but not limited to, alkyl, halogen, and haloalkyl.

In other embodiments, G^1 is an optionally substituted aryl. For example, G^1 is phenyl substituted with an optionally substituted monocyclic heteroaryl or an optionally substituted monocyclic heterocycle, and the phenyl group is optionally further substituted with one or two groups selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $N(H)_2$, $N(H)(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, $-OH$, and $O(alkyl)$.

G^2 for formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) are as described in the
25 Summary. In certain embodiments, G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted. In yet other embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted aryl (e.g. optionally substituted phenyl, optionally substituted dihydroindenyl, or optionally substituted tetrahydronaphthalenyl). In yet other embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally
30 substituted phenyl. In yet other embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted

heteroaryl (e.g. optionally substituted monocyclic heteroaryl such as, but not limited to, optionally substituted pyridinyl). In still other embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted heterocycle (e.g. optionally substituted dihydrochromenyl). In certain embodiments, G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted heteroaryl (e.g. optionally substituted imidazolyl, optionally substituted pyridinyl). The optional substituents of the above mentioned G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein.

In yet other embodiments, G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein R^{1g} , R^{2g} , r , and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein. In other embodiments, G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. In still other embodiments, G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} is optionally substituted aryl (e.g. optionally substituted phenyl). In still other embodiments, G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} is optionally substituted heteroaryl (e.g. optionally substituted monocyclic heteroaryl such as, but not limited to, optionally substituted pyridinyl). In conjunction with the embodiments described herein above and below, R^{1g} , R^{2g} , and r , and the optional substituents of G^{2d} , are as described in the Summary and herein. In certain embodiments, R^{1g} and R^{2g} are hydrogen. In certain embodiments, one of R^{1g} and R^{2g} is hydrogen, and the other is alkyl (e.g. methyl) or haloalkyl (e.g. trifluoromethyl). In yet other embodiments, one of R^{1g} and R^{2g} is hydrogen, and the other is alkyl (e.g. methyl). In yet other embodiments, one of R^{1g} and R^{2g} is hydrogen, and the other is methyl. r , for example, is 1 or 2. In certain embodiments, r is 1.

In conjunction with the above and below embodiments, examples of the optional substituents of G^{2d} include, but are not limited to, alkyl (e.g. methyl), halogen (e.g. fluorine, chlorine), haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), $-OR^f$ (R^f is as described in the Summary, for example, R^f is alkyl such as, but not limited to, methyl; haloalkyl such as, but not limited to, trifluoromethyl; or optionally substituted phenyl), $-S(O)_2R^e$ (R^e , for example, is C_1 - C_4 alkyl such as, but not limited to, methyl), G^d (e.g. optionally substituted phenyl), $N(R^f)_2$ (each R^f , for example, is independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl such as, but not limited to, methyl, ethyl), and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$ (e.g. CH_2 -phenyl). In certain embodiments, the optional substituents of G^{2d} is alkyl (e.g. methyl), halogen (e.g. fluorine, chlorine), haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), $-O(alkyl)$, or $-O(haloalkyl)$.

It is appreciated that the present invention contemplates compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) with combinations of the above embodiments, including particular, more particular and preferred embodiments.

Accordingly, one aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is aryl or heteroaryl, each of which is optionally

substituted; and G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted. The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is phenyl substituted with an optionally substituted monocyclic heteroaryl or an optionally substituted monocyclic heterocycle, and the phenyl group is optionally further substituted with one or two groups selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $N(H)_2$, $N(H)(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, $-OH$, and $O(alkyl)$; and G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle. The optional substituents of G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted heteroaryl; and G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted. The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted monocyclic heteroaryl (e.g. pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, or pyrazolyl, each of which is optionally substituted); and G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted. The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is G^{2d} . In certain embodiments, G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted. The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted aryl (e.g. optionally substituted phenyl, optionally substituted dihydroindenyl, or optionally substituted tetrahydronaphthalenyl). The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is

optionally substituted phenyl. The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is G^{2d} wherein G^{2d} is optionally substituted heteroaryl (e.g. optionally substituted imidazolyl, optionally substituted pyridinyl). The optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Yet another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. In one embodiment, G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. R^{1g} , R^{2g} , r , and the optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is phenyl substituted with an optionally substituted monocyclic heteroaryl or an optionally substituted monocyclic heterocycle, and the phenyl group is optionally further substituted with one or two groups selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $N(H)_2$, $N(H)(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, $-OH$, and $O(alkyl)$; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. In one embodiment, G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. R^{1g} , R^{2g} , r , and the optional substituents of G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted heteroaryl; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. In one embodiment, G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. R^{1g} , R^{2g} , r , and the optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted monocyclic heteroaryl (e.g. pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl, or pyrazolyl, each of which is optionally substituted); and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. In one embodiment, G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. R^{1g} , R^{2g} , r , and the optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. In one embodiment, G^{2d} is aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted. R^{1g} , R^{2g} , r ,

and the optional substituents of G^1 and G^{2d} are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} is optionally substituted aryl (e.g. optionally substituted phenyl). The optional substituents of G^1 and G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , and r , are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} optionally substituted phenyl. The optional substituents of G^1 and G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , and r are as described in the Summary and embodiments herein above.

Another aspect is directed to a group of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) wherein G^1 is optionally substituted pyridinyl; and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein G^{2d} is optionally substituted heteroaryl (e.g. optionally substituted monocyclic heteroaryl such as, but not limited to, optionally substituted pyridinyl). The optional substituents of G^1 and G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , and r are as described in the Summary and embodiments herein above.

Within each group of the compounds described above, examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is O or CH_2 .

Examples of another subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is O.

Other examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is CH_2 .

Yet other examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is O, X^4 is $(CH_2)_m$, and X^5 is $(CH_2)_n$ wherein m and n are each independently 1 or 2.

Yet other examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is CH_2 , X^4 is a bond or $(CH_2)_m$, X^5 is $(CH_2)_n$, and m and n are each independently 1 or 2.

Yet other examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 is O, one of X^4 and X^5 is a bond, and the other is $(CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$.

Yet other examples of a subgroup of compounds of formula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), and (I-ii) include, but not limited to, those wherein X^3 , X^4 , and X^5 together are formula (a), (b), (c), (d), (e), or (f) wherein q1 is 1, 2, 3, or 4.

Exemplary compounds include, but are not limited to:

- 5 [1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- 10 pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- [1-(2-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(3-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(4-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- 15 pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- {1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- {1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- {1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- 20 {1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- {1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- {1-[4-(diethylamino)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- pyridin-2-yl(1-pyridin-2-ylcyclobutyl)methanol;
- pyridin-2-yl(1-pyridin-3-ylcyclobutyl)methanol;
- 25 pyridin-2-yl(1-pyridin-4-ylcyclobutyl)methanol;
- [1-(1,1'-biphenyl-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- [1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- 30 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
- (S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- (S)-pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
- (S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
- (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](3-methylpyridin-2-yl)methanol;

pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 [1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 [1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 5 [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 pyrimidin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 pyrimidin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 10 (R)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
 (S)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 (R)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(3,4-dichlorophenyl)cyclohexyl](pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 15 {1-[1-(2-methylphenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(3-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 {1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 20 {1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(1-phenylethyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 [1-(4-methylbenzyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 3-{3-[(5-fluoro-1-naphthyl)oxy]propyl}-7-[(2-methoxypyridin-3-yl)amino]-1-(2-
 morpholin-4-ylethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid;
 25 pyridin-2-yl{1-[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]cyclobutyl}methanol;
 [1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl]methanol;
 [1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl[1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl]methanol;
 30 [4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 (4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;

[4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 pyridin-2-yl{4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 5 2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 10 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 15 (Z)-1-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-N-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)methanimine; and
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclopropyl](pyridin-2-yl)methanol.

The present compounds may exist as stereoisomers wherein asymmetric or chiral centers are present. These stereoisomers are "R" or "S" depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. The terms "R" and "S" used herein are
 20 configurations as defined in IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

Various stereoisomers of the present compounds and mixtures thereof are included within the scope of this application. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers, and mixtures of enantiomers or diastereomers. Individual stereoisomers may be prepared
 25 synthetically from commercially available starting materials which contain asymmetric or chiral centers or by preparation of racemic mixtures followed by resolution which is well known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization or chromatography and liberation of the
 30 optically pure product from the auxiliary or (2) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns.

Geometric isomers may exist in the present compounds. Various geometric isomers and mixtures thereof resulting from the disposition of substituents around a carbon-carbon double bond, a carbon-nitrogen double bond, a cycloalkyl group, or a heterocycle group are

contemplated. Substituents around a carbon-carbon double bond or a carbon-nitrogen bond are designated as being of Z or E configuration and substituents around a cycloalkyl or a heterocycle are designated as being of cis or trans configuration.

Compounds disclosed herein may exhibit the phenomenon of tautomerism.

Thus, the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric or stereoisomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric or stereoisomeric form, and mixtures thereof, and is not to be limited merely to any one tautomeric or stereoisomeric form utilized within the naming of the compounds or formulae drawings.

Compounds of the invention can exist in isotope-labeled or -enriched form containing one or more atoms having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number most abundantly found in nature. Isotopes can be radioactive or non-radioactive isotopes. Isotopes of atoms such as hydrogen, carbon, phosphorous, sulfur, fluorine, chlorine, and iodine include, but are not limited to, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , and ^{125}I . Compounds that contain other isotopes of these and/or other atoms are within the scope of this invention.

In another embodiment, the isotope-labeled compounds contain deuterium (^2H), tritium (^3H) or ^{14}C isotopes. Isotope-labeled compounds of this invention can be prepared by the general methods well known to persons having ordinary skill in the art. Such isotope-labeled compounds can be conveniently prepared by carrying out the procedures disclosed in the Examples and Schemes sections by substituting a readily available isotope-labeled reagent for a non-labeled reagent. In some instances, compounds may be treated with isotope-labeled reagents to exchange a normal atom with its isotope, for example, hydrogen for deuterium can be exchanged by the action of a deuterium acid such as $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. In addition to the above, relevant procedures and intermediates are disclosed, for instance, in Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); PCT publications WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; US Patent Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; and US Patent Application Publication Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; and 20090082471, the methods are hereby incorporated by reference.

The isotope-labeled compounds of the invention may be used as standards to determine the effectiveness of TRPV3 modulators in binding assays. Isotope containing

compounds have been used in pharmaceutical research to investigate the *in vivo* metabolic fate of the compounds by evaluation of the mechanism of action and metabolic pathway of the nonisotope-labeled parent compound (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Such metabolic studies are important in the design of safe, effective therapeutic drugs, either

5 because the *in vivo* active compound administered to the patient or because the metabolites produced from the parent compound prove to be toxic or carcinogenic (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)).

10 In addition, non-radio active isotope containing drugs, such as deuterated drugs called "heavy drugs," can be used for the treatment of diseases and conditions related to TRPV3 activity. Increasing the amount of an isotope present in a compound above its natural abundance is called enrichment. Examples of the amount of enrichment include from about 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79,

15 84, 88, 92, 96, to about 100 mol %. Replacement of up to about 15% of normal atom with a heavy isotope has been effected and maintained for a period of days to weeks in mammals, including rodents and dogs, with minimal observed adverse effects (Czajka D M and Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Acute replacement of as high as

20 15%-23% in human fluids with deuterium was found not to cause toxicity (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

Stable isotope labeling of a drug may alter its physico-chemical properties such as

25 pKa and lipid solubility. These effects and alterations may affect the pharmacodynamic response of the drug molecule if the isotopic substitution affects a region involved in a ligand-receptor interaction. While some of the physical properties of a stable isotope-labeled molecule are different from those of the unlabeled one, the chemical and biological properties are the same, with one exception: because of the increased mass of the heavy isotope, any

30 bond involving the heavy isotope and another atom will be stronger than the same bond between the light isotope and that atom. Accordingly, the incorporation of an isotope at a site of metabolism or enzymatic transformation will slow said reactions potentially altering the pharmacokinetic profile or efficacy relative to the non-isotopic compound.

c. Biological Data

(i) In Vitro Methods-Calcium Flux Assays:

Experiments were conducted using the FLIPR^{TETRA}®. On the day prior to the experiment, recombinant HEK293 cells that stably express human and mouse TRPV3 were removed from tissue culture flasks and plated in growth medium at 20,000 cells/well into black-walled clear-bottom 384-well BiocoatTM poly-D-lysine assay plates (BD Biosciences, Bedford, MA) using a Multidrop[®] dispenser (ThermoScientific, Waltham, MA). On the day of the experiment, growth medium was removed, and the no-wash FLIPR[®] Calcium-4 dye ($\lambda_{EX} = 470-495$ nm, $\lambda_{EM} = 515-575$ nm; Molecular Devices, Sunnyvale, CA) was added to each well using the Multidrop[®] dispenser. Cells were incubated for 90-120 minutes in the dark. Compounds were dissolved in DMSO to prepare a 10 mM stock solution. The intensity of the fluorescence was captured and digitally transferred to an interfaced PC. The peak increase in fluorescence over baseline (relative fluorescence units) was calculated and expressed as the percentage of the maximal 2-APB (2-aminoethoxydiphenyl borate) response (in the absence of compound). The concentration of 2-APB corresponds to its EC₈₀. IC₅₀ of the compounds for human TRPV3 are shown in Table 1 wherein "A" refers to an IC₅₀ value of greater than 20 μ M, "B" refers to to an IC₅₀ value in range of 5.1 μ M to 20 μ M, "C" refers to to an IC₅₀ value in range of 1.1 μ M to 5 μ M, "D" refers to to an IC₅₀ value in range of 501 nM to 1,000 nM, "E" refers to to an IC₅₀ value in range of 50 nM to 500 nM.

Table 1

Example #	IC ₅₀ (μ M)	Example #	IC ₅₀ (μ M)	Example #	IC ₅₀ (μ M)
1	C	27	D	53	C
2	E	28	E	54	B
3	D	29	C	55	B
4	E	30	C	56	C
5	B	31	C	57	B
6	E	32	B	58	C
7	B	33	B	59	C
8	E	34	B	60	B
9	C	35	B	61	B
10	C	36	B	62	B
11	E	37	D	63	B
12	E	38	E	64	C
13	D	39	D	65	C

14	B	40	B	66	C
15	E	41	B	67	C
16	B	42	C	68	C
17	C	43	E	69	C
18	D	44	B	70	B
19	B	45	C	71	C
20	B	46	B	72	C
21	B	47	C	73	C
22	B	48	B	74	E
23	D	49	C	75	D
24	C	50	C	76	D
25	C	51	B	77	D
26	E	52	C		

(ii) In Vivo Data Animals

Adult male Sprague-Dawley rats (250-300 g body weight, Charles River Laboratories, Portage, MI) were used. Animal handling and experimental protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) at Abbott Laboratories. For all surgical procedures, animals were maintained under isoflurane anesthesia (4-5% to induce, 1-3% to maintain), and the incision sites were sterilized using a 10% povidone-iodine solution prior to and after surgeries.

Sodium Iodoacetate-Induced Knee Joint Osteoarthritic Pain Model

Unilateral knee joint osteoarthritis was induced in the rats by a single intra-articular (i.a.) injection of sodium iodoacetate (3 mg in 0.05 mL sterile isotonic saline) into the right knee joint cavity under light isoflurane anesthesia using a 26G needle. The dose of the sodium iodoacetate (3 mg/i.a.injection) was selected based on results obtained from preliminary studies wherein an optimal pain behavior was observed at this dose. Pain behavioral assessment of hind limb grip force was conducted by recording the maximum compressive force exerted on the hind limb strain gauge setup, in a commercially available grip force measurement system (Columbus Instruments, Columbus, OH). The grip force data was converted to a maximum hindlimb cumulative compressive force (CFmax) (gram force) / kg body weight for each animal. The analgesic effects of test compounds were determined 20 days following the i.a. injection of sodium iodoacetate. The vehicle control group for each

compound being tested was assigned 0% whereas the age matched naïve group was assigned as being 100% (normal). The % effect for each dose group was then expressed as % return to normalcy compared to the naïve group. Compounds were administered either intraperitoneally (i.p.) or orally (p.o.). The assessment of the analgesic effects of test compounds is typically made anytime between about 1 hour and about 5 hours following oral administration. The assessment of the analgesic effects of test compounds is typically made anytime between about 0.5 hour and about 2 hours following i.p. administration. Selection of the preferred time points for measuring the analgesic effects of test compounds was based upon consideration of the individual pharmacokinetic characteristics of test compounds in the rat. Time points that were known or expected to provide higher plasma concentrations of test compounds were preferred over those that were known or expected to provide lower concentrations.

Compounds tested showed a statistically significant change in hind limb grip force strength versus a saline vehicle at less than about 300 $\mu\text{mol/kg}$ in the sodium iodoacetate-induced model of osteoarthritic pain following a single dose, for example, at less than about 50 $\mu\text{mol/kg}$ in the sodium iodoacetate-induced model of osteoarthritic pain following a single dose.

d. Methods of Using the Compounds

Data in Table 1 demonstrates that present compounds are modulators of TRPV3 receptors, and thus are useful in the treatment of diseases, conditions, and/or disorders modulated by TRPV3. The relationship between therapeutic effect and inhibition of TRPV3 has been shown in WO2007/056124; Wissenbach, U. et al., *Biology of the cell* (2004), 96, 47-54; Nilius, B. et al., *Physiol Rev* (2007), 87, 165-217; Okuhara, D. Y. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2007), 11, 391-401; Hu, H. Z. et al., *Journal of Cellular Physiology* (2006), 208, 201-212.

One embodiment is therefore directed to a method for treating a disease, condition, and/or disorder modulated by TRPV3 in a subject in need thereof, said method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate or solvate of a salt thereof, with or without a pharmaceutically acceptable carrier.

Diseases, conditions, and/or disorders that are modulated by TRPV3 include, but are not limited to, migraine, arthralgia, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, acute pain, chronic pain, nociceptive pain, neuropathic pain, post-operative pain, pain due to

neuralgia (e.g., post-herpetic neuralgia, traumatic neuralgia, fibromyalgia, trigeminal neuralgia), pain due to diabetic neuropathy, dental pain and cancer pain, inflammatory pain conditions (e.g. arthritis and osteoarthritis).

Diseases, conditions, and/or disorders that are modulated by TRPV3 also include, but
5 are not limited to, pain such as neuropathic pain, nociceptive pain, dental pain, HIV pain, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, pain due to migraine, arthralgia, neuropathies, neurodegeneration, retinopathy, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, urinary incontinence, vulvodynia, gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, gastro-esophageal reflux disease, enteritis, ileitis, stomach-
10 duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, celiac disease, an inflammatory disease such as pancreatitis, a respiratory disorder such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, dermatitis, pruritic conditions such as uremic pruritus, fervescence, muscle spasms, emesis, dyskinesias, depression, Huntington's disease, memory deficits, restricted
15 brain function, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia, arthritis, osteoarthritis, diabetes, obesity, urticaria, actinic keratosis, keratocanthoma, alopecia, Meniere's disease, tinnitus, hyperacusis, anxiety disorders and benign prostate hyperplasia.

One embodiment provides methods for treating pain (for example, migraine, inflammatory pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, nociceptive pain, arthritic
20 pain, osteoarthritic pain, post-operative pain, cancer pain, lower back pain, eye pain) in a subject (including human) in need of such treatment. The methods comprise administering to the subject therapeutically effective amount of a compound as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, alone or in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. The method further comprises
25 administration of the present compound as a single dose. The method also comprises repeated or chronic administration of the present compound over a period of days, weeks, months, or longer. In certain embodiments, the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of any of the compounds as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, in
30 combination with a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or other analgesic (for example, acetaminophen, opioids such as morphine or other related opioids), or combinations thereof.

Another embodiment provides method for increasing the therapeutic effectiveness or potency of compounds described herein by repeated or chronic administration over a period of days, weeks, or months.

Actual dosage levels of active ingredients in the pharmaceutical compositions can be varied so as to obtain an amount of the active compound(s) that is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, compositions and mode of administration. The selected dosage level will depend upon the activity of the particular compound, the route of administration, the duration of treatment, the severity of the condition being treated and the condition and prior medical history of the patient being treated.

However, it is within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved. In the treatment of certain medical conditions, repeated or chronic administration of the compounds may be required to achieve the desired therapeutic response. "Repeated or chronic administration" refers to the administration of the compounds daily (i.e., every day) or intermittently (i.e., not every day) over a period of days, weeks, months, or longer. In particular, the treatment of chronic painful conditions is anticipated to require such repeated or chronic administration of compounds described herein. The compounds may become more effective upon repeated or chronic administration such that the therapeutically effective doses on repeated or chronic administration may be lower than the therapeutically effective dose from a single administration.

Compounds can also be administered as a pharmaceutical composition comprising the compounds of interest, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, or salts of solvates thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. The phrase "therapeutically effective amount" of a compound means a sufficient amount of the compound to treat disorders, at a reasonable benefit/risk ratio applicable to any medical treatment. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed; and like factors well-known in the medical arts. For example, it is well

within the skill of the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

The compounds may be administered alone, or in combination with one or more other compounds described herein, or in combination (i.e. co-administered) with one or more additional pharmaceutical agents. For example, one or more compounds, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of solvates, or solvates of salts thereof, may be administered in combination with one or more analgesic (e.g. acetaminophen, opioid such as morphine), or with one or more nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or combinations thereof.

Non-limiting examples of NSAIDs include, but not limited to, aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine, sulindac, tolmetin and zomepirac. In certain embodiments, the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) is ibuprofen. Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation containing one or more of the compounds and one or more additional pharmaceutical agents, as well as administration of the compounds and each additional pharmaceutical agent, in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, one or more compounds described herein and one or more additional pharmaceutical agents, may be administered to the patient together, in a single oral dosage composition having a fixed ratio of each active ingredient, such as a tablet or capsule; or each agent may be administered in separate oral dosage formulations.

Where separate dosage formulations are used, the compounds and one or more additional pharmaceutical agents may be administered at essentially the same time (e.g., concurrently) or at separately staggered times (e.g., sequentially).

The total daily dose of the compounds administered to a human or other animal range from about 0.01 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight, for example, in the range of from about 0.03 mg/kg body weight to about 30 mg/kg body weight. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration.

Consequently, single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. It is understood that the effective daily dose may vary with the duration of the treatment.

e. Pharmaceutical Compositions

Further provided herein is a pharmaceutical composition that comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, formulated together with a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect provides pharmaceutical composition comprising a compound or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, in combination with an analgesic (e.g. acetaminophen or opioid such as morphine or other related opioids), or in combination with a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or a combination thereof, formulated together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical compositions can be administered to humans and other mammals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments or drops), buccally or as an oral or nasal spray. The term "parenterally" as used herein, refers to modes of administration which include intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutaneous and intraarticular injection and infusion.

The term "pharmaceutically acceptable carrier" as used herein, means a non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers are sugars such as, but not limited to, lactose, glucose and sucrose; starches such as, but not limited to, corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives such as, but not limited to, sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients such as, but not limited to, cocoa butter and suppository waxes; oils such as, but not limited to, peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols; such a propylene glycol; esters such as, but not limited to, ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents such as, but not limited to, magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol, and phosphate buffer solutions, as well as other non-toxic compatible lubricants such as, but not limited to, sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

Pharmaceutical compositions for parenteral injection comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene

glycol and the like), vegetable oils (such as olive oil), injectable organic esters (such as ethyl oleate) and suitable mixtures thereof. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants.

5 These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid and the like. It may also be desirable to include isotonic agents such as sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable
10 pharmaceutical form can be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

 In some cases, in order to prolong the effect of the drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This can be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with
15 poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

 Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the drug in
20 biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissues.

25 The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium just prior to use.

 Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders
30 and granules. In such solid dosage forms, the active compound may be mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier, such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid; b) binders such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia; c) humectants such as glycerol; d) disintegrating

agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates and sodium carbonate; e) solution retarding agents such as paraffin; f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; g) wetting agents such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; h) absorbents such as kaolin and bentonite clay and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such carriers as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well-known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and may also be of a composition such that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used include polymeric substances and waxes.

The active compounds can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned carriers.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethyl formamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions may also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, tragacanth and mixtures thereof.

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating carriers or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

The present compounds can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals which are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to a compound of the present invention, stabilizers, preservatives, excipients and the like. The preferred lipids are natural and synthetic phospholipids and phosphatidyl cholines (lecithins) used separately or together.

Methods to form liposomes are known in the art. See, for example, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Dosage forms for topical administration include powders, sprays, ointments and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives, buffers or propellants which may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

The compounds can be used in the form of pharmaceutically acceptable salts derived from inorganic or organic acids. The phrase "pharmaceutically acceptable salt" means those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M. Berge et al. describe pharmaceutically acceptable salts in detail in (J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq). The salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting a free base function with a suitable organic acid. Representative acid addition salts include, but are not limited to acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethansulfonate

(isothionate), lactate, malate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, palmitoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, phosphate, glutamate, bicarbonate, p-toluenesulfonate and undecanoate. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents
5 as lower alkyl halides such as, but not limited to, methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates; long chain halides such as, but not limited to, decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides; arylalkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained. Examples of acids which
10 can be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid and such organic acids as acetic acid, fumaric acid, maleic acid, 4-methylbenzenesulfonic acid, succinic acid and citric acid.

Basic addition salts can be prepared in situ during the final isolation and purification
15 of the compounds by reacting a carboxylic acid-containing moiety with a suitable base such as, but not limited to, the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on alkali metals or alkaline earth metals such as, but not limited to, lithium, sodium, potassium,
20 calcium, magnesium and aluminum salts and the like and nontoxic quaternary ammonia and amine cations including ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, piperazine and the like.

25 The compounds can exist in unsolvated as well as solvated forms, including hydrated forms, such as hemi-hydrates. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable solvents such as water and ethanol among others are equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the invention.

f. General Synthesis

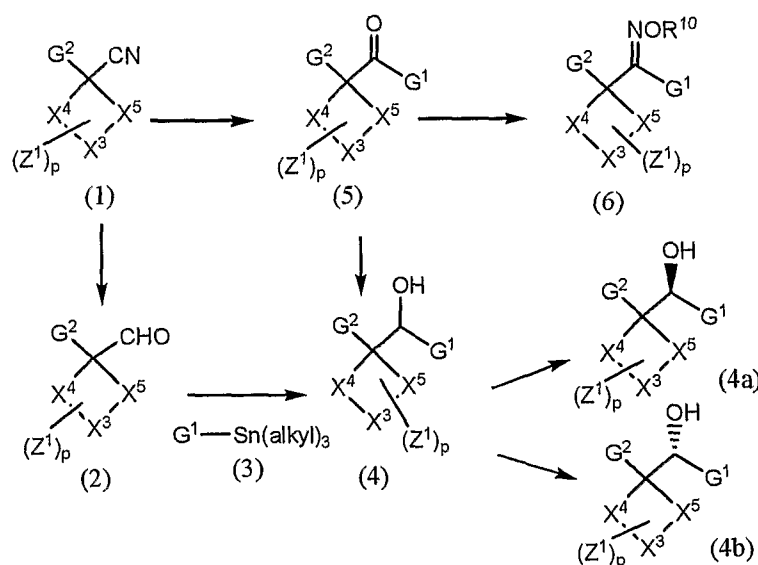
30 Compounds described herein when prepared by synthetic processes or by metabolic processes are encompassed within the scope of this application. Preparation of the compounds by metabolic processes includes those occurring in the human or animal body (*in vivo*) or processes occurring *in vitro*.

The compounds can be prepared by a variety of processes well known for the preparation of compounds of this class. For example, the compounds described herein wherein the groups G^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , G^2 , G^{2d} , R^{10} , R^{1g} , R^a , R^b , u , p , and Z^1 have the meanings as set forth in the summary section unless otherwise noted, can be synthesized as shown in Schemes 1-5.

Abbreviations which have been used in the descriptions of the Schemes and the Examples that follow are: DMSO for dimethyl sulfoxide, EtOAc for ethyl acetate, HATU for O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HMDS for hexamethyl disilylazide, IPA of isopropanol, MTBE for methyl tert-butyl ether, n-BuLi for n-butyl lithium, prep-TLC for preparatory thick layer chromatography, SFC for supercritical fluid chromatography, and THF for tetrahydrofuran.

Compounds of formula (I) wherein u is 0 can be prepared using general procedures as illustrated in Scheme 1.

Scheme 1



Reduction of nitriles of formula (1) with a reducing agent such as, but not limited to, diisobutylaluminum hydride, at a temperature of about $-78^\circ C$, and in a solvent such as, but not limited to, dichloromethane, produces aldehydes of formula (2). Treatment of the aldehydes (2) with trialkylstannyl of formula (3) in the presence of n-butyllithium and in a solvent such as, but not limited to, tetrahydrofuran, provides alcohols of formula (4). The reaction is generally conducted at low temperature, such as at about $-78^\circ C$ to about $-100^\circ C$.

Alternatively, compounds of formula (4) can be prepared from the nitriles of formula (1) by (a) treatment with a bromide of formula G^1-Br in the presence of n-butyllithium and at

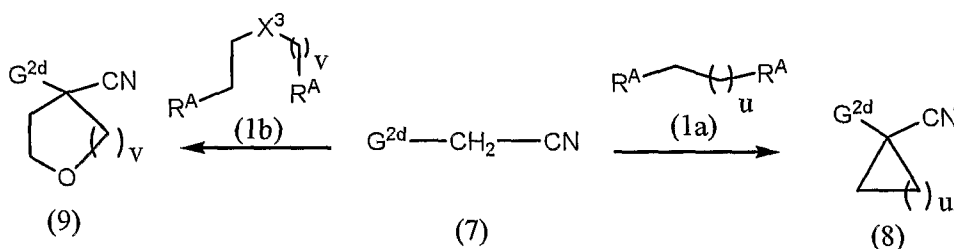
about -78 °C; and (b) treating the intermediate from step (a) with sulfuric acid at about 40 to about 60 °C; to provide ketones of formula (5); and subsequently reducing the ketones with a reducing agent such as, but not limited to, sodium borohydride at about room temperature, in a solvent such as, but not limited to, methanol.

Chiral alcohols of formula (4a) and (4b) can be obtained by separation of the enantiomers using chiral columns or by chiral reduction of the ketones of formula (5), for example, by reducing (5) in the presence of a chiral agent such as, but not limited to, (S,S)-N-(p-touenesulfonyl)-1,2-diphenylethanediamine(chloro)(p-cumene)ruthenium (II), and a hydrogen source such as, but not limited to, formic acid, ammonium formate, or gaseous hydrogen.

Oximes of formula (6) can be prepared by treatment of the ketones (5) with compounds of formula H_2NOR^{10} using reaction conditions that are known to one skilled in the art.

Nitriles of formula (1) may be purchased or prepared using general procedures known in the art such as those illustrated in Scheme 2:

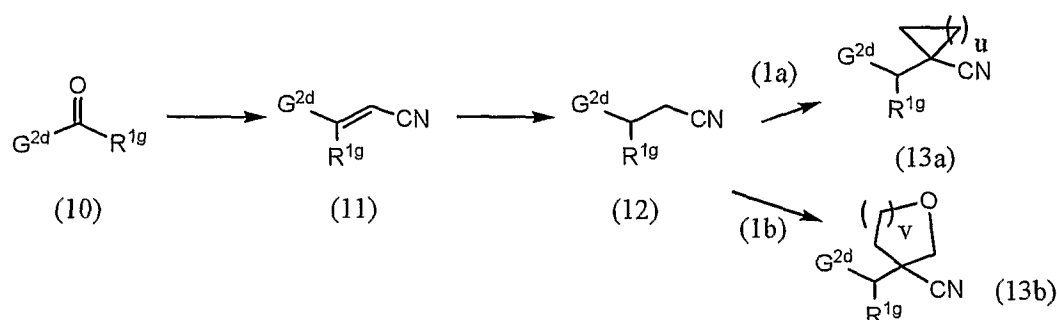
Scheme 2



Nitriles of formula (7) can be treated with compounds of formula (1a) wherein u is 1, 2, 3, 4, 5, or 6, or formula (1b) wherein v is 1 or 2, and each R^A in formula (1a) and (1b) is the same or different, and is chloro, bromo, mesylate, or tosylate, to provide nitriles of formula (8) and (9) respectively. The reaction is generally conducted in the presence of a base such as, but not limited to, sodium hydride, and in an aprotic solvent such as, but not limited to, DMSO, and at a temperature ranging from about 0 °C to about 50 °C, typically at about room temperature. Alternatively, the conversion can be achieved utilizing lithium diisopropyl amide as a base, and at a temperature of about -78 °C.

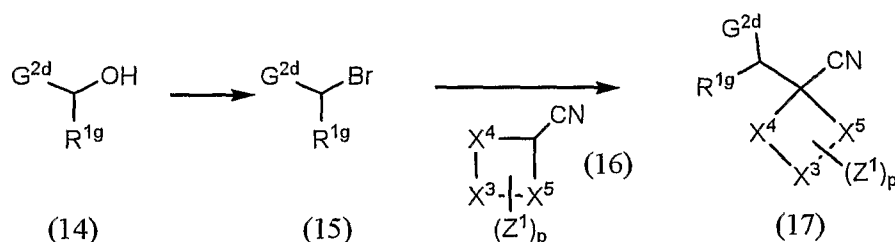
Scheme 3 further illustrates synthetic methods for the preparation of the intermediate nitriles used in Scheme 1.

Scheme 3



Reaction of ketones of formula (10) with diethyl cyanomethylphosphonate in the presence of a base such as, but not limited to, sodium hydride at about room temperature provides alkenes of formula (11). Reduction of the alkenes to compounds of formula (12) can be accomplished by hydrogenation in the presence of Pd/C catalyst. Alternatively, the reduction reaction can be conducted in the presence of a reducing agent such as, but not limited to, sodium borohydride, in methanol, at about room temperature. Treatment of compounds of formula (12) with (1a) or (1b) utilizing conditions as described in Scheme 1 provide the intermediate nitrile of formula (13a) or (13b) respectively.

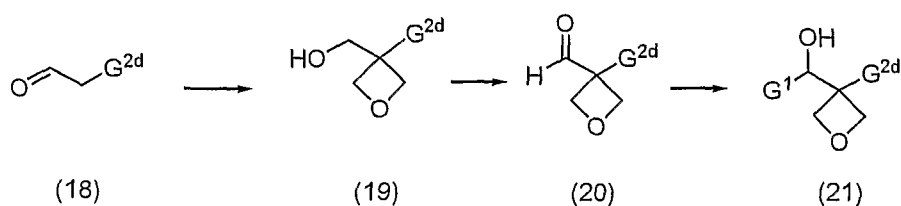
Scheme 4



Nitriles of formula (17) can be prepared from alcohols of formula (14) via a two-step reactions. The alcohols are first treated with tribromophosphine at about room temperature, followed by the reaction of the resulting bromides of formula (15) with nitriles of formula (16) in the presence of lithium diisopropyl amide at about -78 °C.

Compounds of formula (I) wherein u is 0, X¹ is OH, X² is hydrogen, X³ is O, X⁴ and X⁵ are CH₂, and G² is G^{2d} can be prepared using general procedure as shown in Scheme 5.

Scheme 5



Aldehydes of formula (18) can be treated with paraformaldehyde and calcium hydroxide to form oxenatyl alcohols of formula (19). Swern oxidation of (19) provides aldehydes of formula (20). Treatment of (20) with bromides of formula G^1 -Br in the presence of n-butyllithium provides compounds of formula (21).

5 It will be appreciated that the synthetic schemes and specific examples as illustrated in the Examples section are illustrative and are not to be read as limiting the scope of the invention as it is defined in the appended claims. All alternatives, modifications, and equivalents of the synthetic methods and specific examples are included within the scope of the claims.

10 Optimum reaction conditions and reaction times for each individual step may vary depending on the particular reactants employed and substituents present in the reactants used. Unless otherwise specified, solvents, temperatures and other reaction conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Examples section. Reactions may be worked up in the conventional manner, e.g. by
15 eliminating the solvent from the residue and further purified according to methodologies generally known in the art such as, but not limited to, crystallization, distillation, extraction, trituration and chromatography. Unless otherwise described, the starting materials and reagents are either commercially available or may be prepared by one skilled in the art from commercially available materials using methods described in the chemical literature.

20 Routine experimentations, including appropriate manipulation of the reaction conditions, reagents and sequence of the synthetic route, protection of any chemical functionality that may not be compatible with the reaction conditions, and deprotection at a suitable point in the reaction sequence of the method are included in the scope of the invention. Suitable protecting groups and the methods for protecting and deprotecting
25 different substituents using such suitable protecting groups are well known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety. Synthesis of the compounds of the invention may be accomplished by methods analogous to those described in the synthetic schemes described hereinabove and
30 in specific examples.

Starting materials, if not commercially available, may be prepared by procedures selected from standard organic chemical techniques, techniques that are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques that are analogous to the above described schemes or the procedures described in the synthetic examples section.

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the procedures described herein using an optically active starting material (prepared, for example, by asymmetric induction of a suitable reaction step), or by resolution of a mixture of the stereoisomers of the compound or intermediates using a standard procedure (such as chromatographic separation, recrystallization or enzymatic resolution).

Similarly, when a pure geometric isomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure geometric isomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the geometric isomers of the compound or intermediates using a standard procedure such as chromatographic separation.

EXAMPLES

Generally, LCMS measurement were run on Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System using the follow condition: Mobile Phase: A: Water(0.05 % TFA) B: Acetonitrile (0.05 % TFA); Gradient Phase: 5 % -95 % in 1.3 min; Flow rate: 1.6 mL/min; Column: XBridge, 2.5 min; Oven temp: 50 °C.

Example 1

[1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 1A

1-(2-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

Sodium hydride (0.317 g, 13.2 mmol) was slowly added to DMSO (40 mL) at 0 °C, and the mixture was warmed to ambient temperature. After stirring for 10 minutes, a solution of 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile (0.702 g, 6.0 mmol) and 1, 3-dibromopropane (1.206 g, 6.0 mmol) in diethyl ether (20 mL) was added over 30 min at < 30 °C. Additional 10 mL of DMSO was added to ease the stirring. The mixture was stirred overnight at room temperature and then diluted with 25 mL of ether and 15 mL of water. The organic layer was separated and washed with water and brine. After drying (Na₂SO₄), filtering, and concentrating, the residue was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether: EtOAc=10:1) to give Example 1A (0.5 g, 3.18 mmol, 53 % yield). LC-MS: m/z 176 (M+H).

Example 1B

(1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

To a solution of 2-bromopyridine (0.474 g, 3.0 mmol) in dry THF was added n-BuLi (1.2 mL, 2.5 M solution in n-hexane) at -78°C. After stirring for 15 minutes, the solution of Example 1A (0.35 g, 2 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min and 2 mL of 1 M H₂SO₄ solution was added slowly. The mixture was heated to 50 ° - 60 °C for 30 minutes. The aqueous phase was separated and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. After concentration in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether: EtOAc=10:1) to give the desired Example 1B (0.33 g, 1.29 mol, 64.7% yield). LC-MS: m/z 256 (M+H).

Example 1C

[1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

To solution of Example 1B (0.1 g, 0.392 mmol) in methanol was added NaBH₄ (0.045 g, 1.176 mmol) in portions, and the mixture was stirred overnight at room temperature. After removal of the solvent, the pH of the remainder was adjusted to 7-8 by addition of 1 N HCl and then extracted with EtOAc. The organic phase was dried over Na₂SO₄, and filtered. After concentration in vacuo the residue was purified by prep-TLC (petroleum ether: EtOAc=10: 1) to give Example 1C (43.1 mg, 0.168mmol, 42.8% yield). LC-MS: m/z 258 (M+H) ; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.55 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.93 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H).

Example 2

[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 2A

1-(3-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 176 (M+H).

Example 2B

(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 2A for Example 1A. LC-MS: m/z 256 (M+H).

Example 2C

[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 2B for Example 1B. LC-MS: m/z 258 (M+H); ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 2H), 5.60 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.90 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H).

Example 3

[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 3A

1-(4-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 176 (M+H).

Example 3B

(1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 3A for Example 1A. LC-MS: m/z 256 (M+H).

Example 3C

[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 3B for Example 1B. LC-MS: m/z 258 (M+H); ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.52-8.48 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.68 (d, J=8Hz, 1H), 5.55 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.90 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H).

Example 4

[1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 4A

1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

5 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3,4-difluorophenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 194 (M+H).

Example 4B

10 (1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 4A for Example 1A. LC-MS: m/z 274 (M+H).

Example 4C

15 [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 4B for Example 1B. LC-MS: m/z 276 (M+H); ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.63 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.66 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.96 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H).

Example 5

pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

25 Example 5A

1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 226 (M+H).

30

Example 5B

pyridin-2-yl(1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 5A for Example 1A. LC-MS: m/z 306 (M+H).

Example 5C

pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C,

5 substituting Example 5B for Example 1B. LC-MS: m/z 308(M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.28-8.27 (m, 1H), 7.66-7.47 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.53-1.52 (m, 2H).

10

Example 6

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 6A

1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

15

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 226 (M+H).

Example 6B

20

pyridin-2-yl(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 6A for Example 1A. LC-MS: m/z 306 (M+H).

Example 6C

25

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 6B for Example 1B. LC-MS: m/z 308 (M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.42-8.41 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H), 5.68 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.96 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.85-
30 2.70 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H).

Example 7

[1-(2-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 7A

1-o-tolylcyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-o-tolylacetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 172 (M+H).

5

Example 7B

pyridin-2-yl(1-o-tolylcyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 7A for Example 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

10

Example 7C

[1-(2-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 7B for Example 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.40 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H), 1.80-1.75 (s, 3H).

15

Example 8

[1-(3-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

20

Example 8A

1-m-tolylcyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting m-tolylacetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 172 (M+H).

25

Example 8B

pyridin-2-yl(1-m-tolylcyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 8A for Example 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

30

Example 8C

[1-(3-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 8B for Example 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H)⁺; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.58-6.32 (m, 2H), 5.42 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).

Example 9

[1-(4-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 9A

1-p-tolylcyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting p-tolylacetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Example 9B

pyridin-2-yl(1-p-tolylcyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 9A for Example 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

Example 9

[1-(4-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol C

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 9B for Example 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H)⁺; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 3H), 5.42 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H).

Example 10

pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 10A

1-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 242 (M+H).

5 Example 10B

pyridin-2-yl(1-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 10A for Example 1A. LC-MS: m/z 322 (M+H).

10 Example 10C

pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 10B for Example 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.26 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H).

Example 11

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

20

Example 11A

1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 242 (M+H).

25

Example 11B

pyridin-2-yl(1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 11A for Example 1A. LC-MS: m/z 322 (M+H).

30

Example 11C

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 11B for Example 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ pm 8.34 (d, J=4.8,Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.90 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.67(d, J=8Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.90 (s, 1H),
5 4.51(s, 1H), 2.74-2.65(m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H).

Example 12

pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 12A

1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 242 (M+H).

Example 12B

pyridin-2-yl(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 12A for Example 1A. LC-MS: m/z 322 (M+H).

Example 12C

pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 12B for Example 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.32 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, J=8Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H).

Example 13

{1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 13A

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 294 (M+H).

5 Example 13B

(1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 13A for Example 1A. LC-MS: m/z 374 (M+H).

10 Example 13C

{1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 13B for Example 1B. LC-MS: m/z 376 (M+H) ; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.28-8.27 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H) 1.95-1.81 (m, 1H).

Example 14

{1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

20

Example 14A

1-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 244 (M+H)

25

Example 14B

(1-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 14A for Example 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H)

30

Example 14C

{1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 14B for Example 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H).

5

Example 15

{1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 15A

10

1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 244 (M+H).

15

Example 15B

(1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 15A for Example 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H).

20

Example 15C

{1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

25

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 15B for Example 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.32-8.31 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.14-6.95 (m, 3H), 6.88-6.84 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H) 1.91-1.82 (m, 1H).

Example 16

{1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

30

Example 16A

1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 236 (M+H).

5 Example 16B

(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 16A for Example 1A. LC-MS: m/z 316 (M+H).

10 Example 16C

{1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 16B for Example 1B. LC-MS: m/z 318 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.31 (d, J= 4.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.85-6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H) , 4.98 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H).

Example 17

{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

20

Example 17A

1-(3,4-bis(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 244 (M+H).

25

Example 17B

(1-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 17A for Example 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H).

30

Example 17C

{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 17B for Example 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.34-8.33 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H).

Example 18

{1-[4-(diethylamino)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 18A

1-(4-(diethylamino)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-(diethylamino)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 229 (M+H).

Example 18B

(1-(4-(diethylamino)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 18A for Example 1A. LC-MS: m/z 309 (M+H).

Example 18C

{1-[4-(diethylamino)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 18B for Example 1B. LC-MS: m/z 311 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.63 (d, J=4Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H).

Example 19

pyridin-2-yl(1-pyridin-2-ylcyclobutyl)methanol

Example 19A

1-(pyridin-2-yl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(pyridin-2-yl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Example 19B

pyridin-2-yl(1-(pyridin-2-yl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 19A for Example 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Example 19C

pyridin-2-yl(1-pyridin-2-ylcyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 19B for Example 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.54-8.45 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H).

Example 20

pyridin-2-yl(1-pyridin-3-ylcyclobutyl)methanol

Example 20A

1-(pyridin-3-yl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(pyridin-3-yl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Example 20B

pyridin-2-yl(1-(pyridin-3-yl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 20A for Example 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Example 20C

pyridin-2-yl(1-pyridin-3-ylcyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 20B for Example 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,

CDCl₃): δ ppm 8.44-8.42 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 2H).

5

Example 21

pyridin-2-yl(1-pyridin-4-ylcyclobutyl)methanol

Example 21A

1-(pyridin-4-yl)cyclobutanecarbonitrile

10

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(pyridin-4-yl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Example 21B

15

pyridin-2-yl(1-(pyridin-4-yl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 21A for Example 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Example 21C

20

pyridin-2-yl(1-pyridin-4-ylcyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 21B for Example 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.44-8.42 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 2H).

25

Example 22

[1-(1,1'-biphenyl-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

30

Example 22A

1-(biphenyl-4-yl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(biphenyl-4-yl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 256 (M+Na).

Example 22B

(1-(biphenyl-4-yl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B,

5 substituting Example 22A for Example 1A. LC-MS: m/z 314 (M+H).

1245319 Example 22C Meiling Sun

[1-(1,1'-biphenyl-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C,

10 substituting Example 22B for Example 1B. LC-MS: m/z 316 (M+H) ; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.39-8.37 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 5H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H).

15 Example 23

[1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 23A

1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutanecarbonitrile

20 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-phenoxyphenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 272 (M+Na).

Example 23B

25 (1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 23A for Example 1A. LC-MS: m/z 330 (M+H).

Example 23C

30 [1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 23B for Example 1B. LC-MS: m/z 332 (M+H) ; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.35-8.34 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J= 8.0Hz, 2H), 6.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.70-

6.64 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H).

Example 24

5 [1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 24A

1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A,
10 substituting 2-(4-phenoxyphenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 250 (M+H).

Example 24B

(1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

15 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 24A for Example 1A. LC-MS: m/z 330 (M+H).

Example 24C

[1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

20 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 24B for Example 1B. LC-MS: m/z 332 (M+H) ; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.38-8.37 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.82 (s, 4H), 6.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H).

25

Example 25

[1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 25A

30 1-(4-benzylphenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-benzylphenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. LC-MS: m/z 248 (M+H).

Example 25B

(1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 25A for Example 1A. LC-MS: m/z 328 (M+H).

5

Example 25C

[1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1C, substituting Example 25B for Example 1B. LC-MS: m/z 330 (M+H); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.37 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8\text{Hz}$ 2H), 6.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$ 1H), 4.86 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.75-2.74 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H).

10

15

Example 26

(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 26A

(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

20

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting 1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutanecarbonitrile for Example 1A. MS (DCI^+) M/Z 307 (M+H) $^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.58 (dt, $J=4.7, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.65 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 1.78-2.01 (m, 2H).

25

Example 26B

(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 26A (3.44 g, 11.23 mmol) and formic acid (1.853 ml, 48.3 mmol) were cooled in an ice bath and triethylamine (3.91 ml, 28.1 mmol) was added. The white slurry was warmed to room temperature and (S,S)-N-(p-touenesulfonyl)-1,2-diphenylethanediamine(chloro)(p-cumene)ruthenium (II) (0.072 g, 0.112 mmol) added. The reaction mixture was warmed to 35 °C. After 15 hours, LCMS showed nearly complete conversion. After 18 hours, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and

30

saturated aqueous NaHCO₃, extracted 2 x with dichloromethane. The organic layers were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (0-75% EtOAc/hexanes) to give the title compound (3.378 g, 10.96 mmol, 98 % yield).

Chiral HPLC (2% IPA/hexanes isochratic, 0.7 mL/min, OJ-H column, minor = 11.8 min,

5 major = 13.1 min) showed 96% ee in favor of the title compound. MS (DCI⁺) M/Z 308 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.62-2.82 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.64-
10 1.78 (m, 1H). [α]_D²⁰ = -57.4° (c=0.50 CH₃OH).

Example 27

(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

15

Example 27A

1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile.

20

Example 27B

(1-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 27A for Example 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺. ¹H NMR (300
25 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.91-8.02 (m, 2H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H).

Example 27C

30

(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 26B, substituting Example 27B for Example 26A. Chiral HPLC (2% IPA/hexanes, OD-H column) showed 76% ee in favor of the title compound. MS (DCI/NH₃) m/z 326 (M+H)⁺. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$, 1H), 7.60 (td, $J = 7.7, 1.8$, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$, 1H), 7.12 – 6.89 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 4.9$, 1H), 4.97 (d, $J = 4.8$, 1H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 2.40 – 2.13 (m, 2H), 1.94 – 1.62 (m, 2H). $[\alpha]_D = -20.45^\circ$ ($c=0.25$ CH₃OH).

5

Example 28

(S)-pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 28A

10

1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile.

Example 28B

15

pyridin-2-yl(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 28A for Example 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.80-7.81 (bs, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 2.61-2.84 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H).

20

Example 28C

(S)-pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 26B, substituting Example 28B for Example 26A. Chiral HPLC (2% IPA/hexanes isochratic, 0.7 mL/min, OJ-H column, minor = 9.6 min, major = 10.9 min) showed 97% ee in favor of the title compound. MS (DCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.41 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 6.72-6.76 (m, 1H), 5.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.67-2.86 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H). $[\alpha]_D = -47.21^\circ$ ($c=1.0$ CH₃OH).

30

Example 29

(S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 29A

1-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

5 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1A, substituting 2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile. MS (DCI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H).

Example 29B

(1-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

10 The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting Example 29A for Example 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 324. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 21.5, 5.6 Hz, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 1.78-2.01 (m, 2H).

Example 29C

20 (S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 26B, substituting Example 29B for Example 26A. Chiral HPLC (2% IPA/hexanes isocratic, 0.7 mL/min, OJ-H column) showed 97% ee in favor of the title compound. MS (DCI/NH₃) m/z 326 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H), 6.75-6.83 (m, 3H), 5.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 1.69-1.91 (m, 2H). [α]_D = -29.47° (c=0.21 CH₃OH).

Example 30

30 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](3-methylpyridin-2-yl)methanol

Example 30A

(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)(3-methylpyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 1B, substituting 1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutanecarbonitrile for Example 1A and substituting 2-bromo-3-methylpyridine for 2-bromo-pyridine. MS (DCI/NH₃) *m/z* 320 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.34-8.37 (m, 1H), 7.65-7.76 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 21.1, 7.4 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79-2.11 (m, 2H).

Example 30B

(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](3-methylpyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 26B, substituting Example 30A for Example 26A. Chiral HPLC (2% IPA/hexanes isochratic, 0.7 mL/min, OJ-H column, showed 96% ee in favor of the title compound. MS (DCI/NH₃) *m/z* 322 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.21-5.24 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 1H), 1.75 (s, 4H). [α]_D = -23.50° (c=0.50 CH₃OH).

Example 31

pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 31A

1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutanecarbonitrile

To sodium hydride (4.4 g, 110mmol) was slowly added DMSO (100 mL) at 0 °C.

The mixture was warmed to room temperature and stirred for 10 minutes. A solution of 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile (10.05 g, 50 mmol) and 1,3-dibromopropane (11.0 g, 55 mmol) in diethyl ether (50 ml) was added over 30 min at ≤ 30 °C. Near the end of the addition, the mixture became very thick purple slurry that could not be stirred. An additional 50 mL of DMSO was added. After stirring for 75 min at room temperature, the reaction was complete according to LCMS. The reaction mixture was diluted with 25 mL of isopropanol and 15 mL of water, and extracted with ether. The organic layer was washed with water and

brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to give the title compound. (10.85 g yield 90%).

Example 31B

1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbaldehyde

To a solution of Example 31A (4.82 g, 0.02 mol) in dry dichloromethane (100 mL) at -78°C under an argon atmosphere was added diisobutylaluminum hydride (24 mL, 1M solution in toluene). The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and then quenched by dropwise addition of potassium sodium tartrate (10% solution in water).

The resulting mixture was warmed to room temperature, stirred vigorously for 40 minutes and then diluted with dichloromethane. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography, eluted with 100% petroleum ether to petroleum ether: ethyl acetate = 50:1 to 30:1 to give title compound as a viscous oil (2.7 g, yield 55.3%). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 245.

Example 31C

pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

To a solution of n-butyllithium (0.48 mL, 1.2 mmol, 2.5 M in hexanes) was added 2-(tributylstannyl)pyrimidine (369 mg, 1.0 mmol) in THF (6.0 mL) under nitrogen atmosphere at $-95^\circ\text{C} \sim -100^\circ\text{C}$. After 45 minutes, Example 31B (244 mg, 1.0 mmol) was added at -95°C , and the resulting mixture was stirred for an additional 30 min and then warmed to room temperature for 10 min. Saturated aq. NH_4Cl was added and the mixture was extracted with dichloromethane (30 mL), concentrated and purified by Prep-TLC (petroleum ether : ethyl acetate = 15:1 to 10:1) to give the title compound (30 mg, yield 9.26%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.58 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.53 (br, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325.1.

Example 32

[1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Example 32A

1-(2-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(2-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

5

Example 32B

1-(2-fluorophenyl)cyclobutanecarbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 32A for Example 31A.

10

Example 32C

[1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 32B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.59 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.17 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (M+H)⁺ 259.1.

15

Example 33

[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

20

Example 33A

1-(3-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(3-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

25

Example 33B

1-(3-fluorophenyl)cyclobutanecarbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 33A for Example 31A.

30

Example 33C

[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 33B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (d, *J*=4Hz,

2H), 7.12 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H). LC-MS: m/z ($M+H$)⁺ 259.1.

5

Example 34

[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Example 34A

1-(4-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

10

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(4-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

Example 34B

1-(4-fluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

15

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 34A for Example 31A.

Example 34C

[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

20

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 34B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.70 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H). LC-MS: m/z ($M+H$)⁺ 259.1.

25

Example 35

[1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Example 35A

1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

30

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(3,4-difluorophenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

Example 35B

1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutanecarbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 35A for Example 31A.

Example 35C

[1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 35B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.57 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.14 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (M+H)⁺ 277.1.

Example 36

pyrimidin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 36A

1-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

Example 36B

1-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 36A for Example 31A.

Example 36C

pyrimidin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 36B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.57 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.93 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (M+H)⁺ 325.1.

Example 37

pyrimidin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 37A

1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A,
5 substituting 2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile.

Example 37B

1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutanecarbaldehyde

10 The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 37A for Example 31A.

Example 37C

pyrimidin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol

15 The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 37B for Example 31B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.54 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H). LC-MS: *m/z* (M+H)⁺ 325.1.

Example 38

[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Example 38A

1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutanecarbaldehyde

25 The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting 1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutanecarbonitrile for Example 31A.). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.3,2.1 Hz, 1H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.45-2.16 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) *m/z* (M+H)⁺ 230.

Example 38B

[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 38A for Example 31B. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66-8.69 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 1H), 2.68-2.93 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309.

Example 39

(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Chiral separation of Example 38B using SFC chromatography with Chiral-cel AD column with 5% methanol/ CO_2 with 0.1% diethylamine gave the title compound. Absolute stereochemistry was established by X-Ray analysis. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66-8.69 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.74-2.92 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309. $[\alpha]_D = -23.2^\circ$ ($c = 0.415$ CH_3OH).

Example 40

(R)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol

Chiral separation of Example 38B using SFC chromatography with Chiral-cel AD column with 5% MeOH/ CO_2 with 0.1% diethylamine gave the title compound. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.54-2.74 (m, 2H), 1.23-2.00 (m, 5H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309. $[\alpha]_D = +27.5^\circ$ ($c = 0.455$ CH_3OH).

Example 41

(S)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

Example 41A

1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31A, substituting 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(4-

(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80-7.81 (bs, 2H), 7.69-7.73 (m, 2H), 2.61-2.84 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 226.

5

Example 41B

1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutanecarbaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31B, substituting Example 41A for Example 31A. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.26-2.46 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 229.

10

Example 41C

pyrimidin-2-yl(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 31C, substituting Example 41B for Example 31B. This racemic material was used directly for chiral separation.

15

Example 41D

(S)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

Chiral separation of Example 41C using SFC and Chiralcel AD-H column with 0-5 methanol/100psi CO_2 gave title compound. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63-8.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 5.12-5.15 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 2.79-2.99 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.64-1.94 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309. $[\alpha]_{\text{D}} = -35.42$ ($c=0.35$ CH_3OH).

25

Example 42

(R)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol

Chiral separation of Example 41C using SFC and Chiralcel AD-H column with 0-5 methanol/100psi CO_2 gave title compound. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63-8.66 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 5.12-5.15 (m,

30

1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 2.79-2.98 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z (M+H)⁺309. [α]_D = +36.71 (c=0.30 CH₃OH).

Example 43

[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclohexyl](pyridin-2-yl)methano

A solution of 2-bromopyridine (0.574 ml, 5.90 mmol) and THF (10 ml) was cooled to < -70 °C and *N*-hexyllithium (2.57 ml, 5.90 mmol) was added dropwise, keeping the internal temperature $\leq$ -70 °C. After 10 min, 1-(3,4-dichlorophenyl)cyclohexanecarbonitrile (1.00 g, 3.93 mmol) was added. After 15 min, LCMS showed complete conversion to two peaks. 2N H₂SO₄ (10 mL) was added and the mixture was heated at 50 °C for 15 min, cooled, diluted with MTBE (50 mL) and water (50 mL), and the layers separated. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated, and purified using SFC (0-20% EtOAc/hexanes) gave impure title compound (767 mg, 2.295 mmol, 58.3 % yield). This crude material was dissolved in MeOH (2.2 ml), cooled to < 5 °C, and sodium borohydride (12.56 mg, 0.332 mmol) was added. After the addition, LCMS showed complete conversion. 2N HCl (50 mL) was added and the mixture was extracted with MTBE (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), and the aqueous layer was basified with 2N NaOH (60 mL), and extracted with dichloromethane (50 mL x 2). The dichloromethane layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to provide the title compound (48 mg, 0.143 mmol, 43.0 % yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.62-2.82 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.64-1.78 (m, 1H). MS (DCI+) M/Z (M+H)⁺336.

Example 44

{1-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 44A

1-(1-bromoethyl)-3-chlorobenzene

To a solution of 1-(3-chlorophenyl)ethanol (0.2 g, 1.28 mmol) in diethyl ether (10 mL) at 0 °C was added tribromophosphine (0.38 g, 1.41 mmol). The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight, then diluted with ether (10 mL). After quenching

with water (10 mL), the organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel and eluted with petroleum ether to give the title compound as an oil (0.16 g, yield 57.1%).

5

Example 44B

1-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

n-BuLi (4.7 mL, 11.8 mmol, 2.5 M in hexane) was added to a solution of diisopropylamine (1.13 g, 11.2 mmol) in THF (20 mL) at -78°C. After stirring for 5 min, neat cyclobutanecarbonitrile (0.8 g, 9.87 mmol) was added and the mixture was stirred at -78°C for 10 1 hour. Then a solution of Example 44A (2.6 g, 11.8 mmol) in THF (10 mL) was added and the mixture was stirred at -78°C for 1 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (40 mL). The solvent was evaporated and the residue was used directly in the next step without further purification. LC-MS: m/z 220 (M+H).

15

Example 44C

(1-(3-chlorobenzyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

To a solution of 2-bromopyridine (1.1 g, 6.85 mmol) was added n-BuLi (2.7 mL, 6.85 mmol 2.5M in hexane) at -78°C. After stirring for 15 min, a solution of Example 44B (1.0 g, 4.57 mmol) in THF (20 mL) was added. The mixture was stirred at -78°C for 15 min. 20 followed by slow addition of 9.1 mL of 1 M H₂SO₄. The mixture was then heated to 50°C and stirred for 30 min. The aqueous phase was separated and extracted with EtOAc (30 mL). The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was used in the next step without further purification. LC-MS: m/z 300(M+H).

25

Example 44D

{1-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

To a solution of Example 44C (0.5 g, 1.67 mmol) in 20 mL of methanol was added NaBH₄ (0.076 g, 2 mmol) in small portions at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 2 h. 30 The mixture was concentrated and the residue was purified by prep TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 7:1) to afford the title compound (0.35 g, total yield 23.6%). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ = 8.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.17-1.80 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 1H). LC-MS: m/z 302(M+H).

Example 45

{1-[1-(2-methylphenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

5

Example 45A

1-(1-bromoethyl)-2-methylbenzene

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A, substituting 1-o-tolyethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

10

Example 45B

1-(1-o-tolyethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B, substituting Example 45A for Example 44A. LC-MS: m/z 200(M+H).

15

Example 45C

pyridin-2-yl(1-(1-o-tolyethyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 45B for Example 44B. LC-MS: m/z 280(M+H).

20

Example 45D

{1-[1-(2-methylphenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 45C for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.65-7.6 (m, 1H), 7.33-7.09 (m, 6H), 4.89 (s, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.21 (q, 1H), 2.06-1.98 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.91-0.84 (m, 1H). LC-MS: m/z 282(M+H).

25

Example 46

{1-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

30

Example 46A

1-(1-bromoethyl)-4-fluorobenzene

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A, substituting 1-(4-fluorophenyl)ethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

Example 46B

1-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B,
5 substituting Example 46A for Example 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Example 46C

(1-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C,
10 substituting Example 46B for Example 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Example 46D

{1-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D,
15 substituting Example 46C for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, d-MeOH): δ ppm 8.49-8.44
(m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.77
(s, 1H), 3.33-3.22 (m, 5H), 2.23-1.98 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.2Hz, 3H),
1.12-1.04 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

20

Example 47

{1-[1-(3-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 47A

1-(1-bromoethyl)-3-fluorobenzene

25

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A,
substituting 1-(3-fluorophenyl)ethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

Example 47B

1-(1-(3-fluorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

30

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B,
substituting Example 47A for Example 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Example 47C

(1-(1-(3-fluorophenyl)ethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 47B for Example 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Example 47D

{1-[1-(3-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 47C for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.58-8.57 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.05-6.87 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.20-1.77 (m, 4H), 1.36 (d, ^J=7.6Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

Example 48

{1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 48A

1-(1-bromoethyl)-2-fluorobenzene

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A, substituting 1-(2-fluorophenyl)ethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

Example 48B

1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B, substituting Example 48A for Example 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Example 48C

(1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 48B for Example 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Example 48D

{1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 48C for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.28 (d, ^J=4.4Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16-6.97 (m, 3H),

6.90-6.85 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.43 (q, 1H), 2.23-1.75 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

Example 49

5 {1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 49A

1-(1-bromoethyl)-4-chlorobenzene

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A,
10 substituting 1-(4-chlorophenyl)ethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

Example 49B

1-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B,
15 substituting Example 49A for Example 44A. LC-MS: m/z 220(M+H).

Example 49C

(1-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C,
20 substituting Example 49B for Example 44B. LC-MS: m/z 300(M+H).

Example 49D

{1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D,
25 substituting Example 49C for Example 44C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.58 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.20-1.76 (m, 4H), 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.94-0.80 (m, 1H); LC-MS: m/z 302(M+H).

30

Example 50

{1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

Example 50A

1-(1-bromoethyl)-2-chlorobenzene

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44A, substituting 1-(2-chlorophenyl)ethanol for 1-(3-chlorophenyl)ethanol.

Example 50B

5 1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B, substituting Example 50A for Example 44A. LC-MS: m/z 220(M+H).

Example 50C

10 (1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 50B for Example 44B. LC-MS: m/z 300(M+H).

Example 50D

15 {1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 50C for Example 44C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.56 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.47 (brs, 1H), 3.38 (q, 1H), 2.35-1.85 (m, 4H), 1.41-1.22 (m, 5H); . LC-MS: m/z 302(M+H).

20

Example 51

[1-(1-phenylethyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 51A

25 1-(1-phenylethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44B, substituting (1-bromoethyl)benzene for Example 44A. LC-MS: m/z 186(M+H).

Example 51B

30 (1-(1-phenylethyl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 51A for Example 44B. LC-MS: m/z 266(M+H).

Example 51C

[1-(1-phenylethyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 51B for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.57 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 7H), 4.80 (s, 1H), 4.38 (brs, 1H), 2.99 (q, 1H), 2.20-1.82 (m, 4H), 1.38 (d, *J*=5.6Hz, 3H), 1.21-1.17 (m, 1H), 0.94-0.81 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 268(M+H).

Example 52

[1-(4-methylbenzyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 52A

(E)-3-p-tolylbut-2-enenitrile

To a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (13.2 g, 74.6 mmol) in 50 mL of THF was added sodium hydride (60% content, 2.98 g, 74.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 1-(4-methylphenyl)ethanone (5 g, 37.3 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hours. After evaporation of THF, the residue was taken up in ethyl acetate (50 mL) and quenched with water (50 mL). The organic phase was washed with water (50 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo, and the residue was used in the next step without further purification. LC-MS: *m/z* 158 (M+H).

Example 52B

3-p-tolylbutanenitrile

To a solution of Example 52A (4.3 g, 27.4 mmol) in 50 mL of THF, 5% Pd/C (0.4 g) was added, the mixture was hydrogenated at room temperature overnight, then filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography (silica gel, eluted with petroleum ether: ethyl acetate = 10:1) to afford the title compound (4 g, yield 67.5%, two steps) as an oil. LC-MS: *m/z* 160 (M+H).

Example 52C

1-(1-p-tolyloethyl)cyclobutanecarbonitrile

n-BuLi (2.5 M in hexane, 3.4 mL, 8.5 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (0.86 g, 8.5 mmol) in THF (60 mL) at -78°C. After stirring for 15 min., Example 52B (0.5 g, 3.2 mmol) was added and the mixture was stirred at -78°C for 1 h. Then 1,3-dibromopropane (0.75 g, 3.8 mmol) was added and the mixture was stirred at -78°C for 2

h. The mixture was concentrated and the residue was taken up in ethyl acetate (60 mL) and water (60 mL). The organic phase was washed with brine (60 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, eluted with petroleum ether: ethyl acetate = 10:1) to afford the title compound (0.3 g, yield 47.6%) as an oil. LC-MS: m/z 200 (M+H).

Example 52D

pyridin-2-yl(1-(1-p-tolyloethyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 52C for Example 44B. LC-MS: m/z 280 (M+H),

Example 52E

[1-(4-methylbenzyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 52D for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.22-7.07 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 4.36 (brs, 1H), 2.95 (q, 1H), 2.32-2.30 (m, 3H), 2.18-1.93 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.29-1.15 (m, 1H), 0.94-0.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 282 (M+H), RT (3 min):1.72 min.

20

Example 53

pyridin-2-yl(1-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl)methanol

Example 53A

(E)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-enenitrile

25

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52A, substituting 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone for 1-(4-methylphenyl)ethanone. LC-MS: m/z 212 (M+H).

Example 53B

30

3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butanenitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52B, substituting Example 53A for Example 52A. LC-MS: m/z 214 (M+H).

Example 53C

1-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C, substituting Example 53B for Example 52B. LC-MS: m/z 254 (M+H).

5

Example 53D

pyridin-2-yl(1-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 53C for Example 44B. LC-MS: m/z 334 (M+H).

10

Example 53E

pyridin-2-yl(1-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 53D for Example 44C. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.12 (q, 1H), 2.20-1.74 (m, 4H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 1H); LC-MS: m/z 336 (M+H).

15

Example 54

pyridin-2-yl(1-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl)methanol

20

Example 54A

(E)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-enenitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52A, substituting 1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone for 1-(4-methylphenyl)ethanone. LC-MS: m/z 212 (M+H).

25

Example 54B

3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)butanenitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52B, substituting Example 54A for Example 52A. LC-MS: m/z 214 (M+H).

30

Example 54C

1-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C, substituting Example 54B for Example 52B. LC-MS: m/z 254 (M+H).

Example 54D

5 pyridin-2-yl(1-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 54C for Example 44B. LC-MS: m/z 334 (M+H).

Example 54E

10 pyridin-2-yl(1-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 54D for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.56 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.12 (q, 1H), 2.21-1.77 (m, 4H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.21-1.11(m, 1H), 0.92-0.88 (m, 1H); . LC-
15 MS: m/z 336 (M+H).

Example 55

[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

20 Example 55A

(E)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52A, substituting 2,3-dihydro-1H-inden-1-one for 1-(4-methylphenyl)ethanone. LC-MS: m/z 156 (M+H) .

25

Example 55B

2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52B, substituting Example 55A for Example 52A. LC-MS: m/z 158 (M+H).

30

Example 55C

1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C, substituting Example 55B for Example 52B. LC-MS: m/z 198 (M+H).

Example 55D

(1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C,
5 substituting Example 55C for Example 44B. LC-MS: m/z 278 (M+H).

Example 55E

[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D,
10 substituting Example 55D for Example 44C. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.57-8.38
(m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.08-6.82 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 3.60-3.48
(m, 1H), 2.92-2.58 (m, 2H), 2.35-1.89 (m, 5H), 1.76-1.10 (m, 3H); LC-MS: m/z 280 (M+H).

Example 56

15 pyridin-2-yl[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl]methanol

Example 56A

(E)-2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52A,
20 substituting 3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one for 1-(4-methylphenyl)ethanone. LC-MS: m/z
170 (M+H).

Example 56B

2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetonitrile

25 The title compound was prepared according to the procedure of Example 52B,
substituting Example 56A for Example 52A. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Example 56C

1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutanecarbonitrile

30 The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C,
substituting Example 56B for Example 52B. LC-MS: m/z 212 (M+H).

Example 56D

pyridin-2-yl(1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 56C for Example 44B. LC-MS: m/z 292 (M+H).

Example 56E

5 pyridin-2-yl[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl]methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 56D for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8.49-8.46 (m, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 7.37-6.96 (m, 5H), 4.97 (s, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.87-2.52 (m, 2H), 2.41-1.05 (m, 10H); LC-MS: m/z 294 (M+H).

10

Example 57

[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

Example 57A

15 (E)-2-(chroman-4-ylidene)acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52A, substituting chroman-4-one for 1-(4-methylphenyl)ethanone. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Example 57B

20 2-(chroman-4-yl)acetonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52B, substituting Example 57A for Example 52A. LC-MS: m/z 174 (M+H).

Example 57C

25 1-(chroman-4-yl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C, substituting Example 57B for Example 52B. LC-MS: m/z 214 (M+H).

Example 57D

30 (1-(chroman-4-yl)cyclobutyl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44C, substituting Example 57C for Example 44B. LC-MS: m/z 294 (M+H).

Example 57

[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 44D, substituting Example 57D for Example 44C. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8.58 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.33(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H),
5 7.04(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H),
4.18-4.13 (m, 1H), 3.11 (t, *J*=6.0, 1H), 2.43-1.92 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 1H), 0.89-0.81 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 296(M+H).

Example 58

10 pyridin-2-yl[1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl]methanol

Example 58A

(Z)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbut-2-enenitrile

To a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (6.1 g, 34.5 mmol) in 15 mL of
15 THF was added sodium hydride (60% content, 1.4 g, 34.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature. for 2 hours. 2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanone (3 g, 17.2 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 hours. After evaporation of THF, the residue was taken up in ethyl acetate (100 mL) and quenched with water (50 mL). The organic phase was washed with water (100 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in
20 vacuo and the residue was purified by silica gel column chromatography (petrol ether: ethyl acetate = 10 :1) to afford the title compound (1.5 g, yield 29%) as an oil. LC-MS: *m/z* 198 (M+H).

Example 58B

25 4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanenitrile

To a mixture of compound Example 58A (2.9 g, 15mmol) in 60 mL of methanol at 0 °C, was added sodium borohydride (1.7 g, 45 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 10:1) to afford the title
30 compound (2 g, yield 69%) as an oil. LC-MS: *m/z* 200 (M+H).

Example 58C

1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutanecarbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 52C, substituting Example 58B for Example 52B. LC-MS: m/z 240 (M+H).

Example 58D

5 pyridin-2-yl(1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl)methanone

To a solution of Example 58C (0.4 g, 1.67 mmol) in 12 mL of dichloromethane at -78°C was added diisobutylaluminum hydride (1 M in toluene, 3.3 mL, 3.3 mmol). The mixture was stirred at -78 for 1 h., then warmed to -40°C and stirred for 0.5 h. Brine (12 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase extracted with dichloromethane
10 (20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by prep-TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 10:1) to afford the title compound (0.25 g, yield 61.8%) as an oil. LC-MS: m/z 244 (M+H).

Example 58E

15 pyridin-2-yl[1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl]methanol

To a solution of 2-bromopyridine (0.36 g, 2.28 mmol) in 15 mL of THF at -78°C was added n-BuLi (0.9 mL, 2.26 mmol 2.5M in hexane). The mixture was stirred at -78°C for 15 min., then compound Example 58D (0.25 g, 1.03 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h. at -78°C. After warming to room temperature, 15 mL of water was added to
20 quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate (30 mL), washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was purified by prep-TLC (petroleum ether: ethyl acetate = 1:1) to give the title compound (30 mg, yield 9.3%). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 8.64 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=6.8, 1H), 7.27-7.32 (m, 5H), 4.59 (s,
25 1H), 3.92 (q, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 0.46-0.34 (m, 1H). LC-MS: m/z 322 (M+H).

Example 59

30 [4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

Example 59A

4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

NaH (420 mg, 10.5 mmol, 60%, w/w) was added to a solution of 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile (930 mg, 5 mmol) in DMSO (20 ml) at room temperature. After

stirring for 40 minutes at room temperature (15 °C), 1-chloro-2-(2-chloroethoxy)ethane (786.5 mg, 5.5 mmol) was added. The mixture was stirred for another 1 hour, then poured into water (50 mL), and the mixture was extracted with EtOAc-toluene (2:1, 3×30 mL). The combined organic extracts were washed with 2N aq. HCl (30 mL), water (30 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to 5 mL. The precipitated solids were collected by filtration and washed with cold diethylether (10 mL) to afford the title compound (450 mg, yield 35%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.58 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=2.0Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 4H). LC-MS (M+H) : *m/z* 229.1 (M-CN).

Example 59B

(4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

To a solution of 2-bromopyridine (418 mg, 2.65 mmol) in THF (10 mL) was added *n*-BuLi (1.65 mL, 2.65 mmol, 1.6 N in hexane) at -78 °C. After 15 minutes, Example 59A (450 mg, 1.76 mmol) in THF (2 mL) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min and 2 mL of 1 M H₂SO₄ was added slowly. Then the mixture was heated at 50 °C-60 °C for 30 minutes. The aqueous phase was separated and extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentration gave the title compound, which was used directly for the next reaction (600 mg, 100% yield). LC-MS: *m/z* 336.1(M+H).

Example 59C

[4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

To a solution of compound Example 59B (600 mg, 1.79 mmol) in methanol (10 mL) was added NaBH₄ (135 mg, 3.55 mmol) portionwise, and the mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of most of the solvent and dilution with 10 mL of water, the mixture was extracted with ethyl acetate and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by prep-TLC (petroleum ether:ethyl acetate =1:1) to give title compound (300 mg, 50 % yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54 (td, *J*=2.0Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.03 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=2.4Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 2.02-2.28 (m, 4H). LC-MS: *m/z* 338.1 (M+H).

Example 60

(4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol

Example 60A

5 4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-phenylacetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 60B

10 (4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 60A for Example 59A.

Example 60C

15 (4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 60B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.03-7.11 (m, 3H), 6.34 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.30-3.49 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 3H).

Example 61

[4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

25 Example 61A

4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-(3-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

30 Example 61B

(4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 61A for Example 59A.

Example 61C

[4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 61B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.39 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=1.6Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 7.11-7.25 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.73 (dt, *J*=2.0Hz, *J*=11.6Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 3H).

Example 62

[4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

Example 62A

4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-(4-fluorophenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 62B

(4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 62A for Example 59A.

Example 62C

[4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 62B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=1.6Hz, *J*=8Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 4H), 6.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.29-3.45 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 3H).

Example 63

[4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

Example 63A

4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-(3,4-difluorophenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 63B

5 (4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 63A for Example 59A.

Example 63C

10 [4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 63B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.37 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.52 (td, *J*=1.2Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.64-6.83 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.42 (br, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.29-3.42 (m, 2H), 2.02-2.31 (m, 4H).

15

Example 64

[4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

Example 64A

20 4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-(4-chlorophenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 64B

25 (4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 64A for Example 59A.

Example 64C

30 [4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 64B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.48 (td, *J*=2.0Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.96 (d,

$J=11.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (br, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.27-3.43 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 3H).

Example 65

5 pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

Example 65A

4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A,
10 substituting 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 65B

pyridin-2-yl(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B,
15 substituting Example 65A for Example 59A.

Example 65C

pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C,
20 substituting Example 65B for Example 59B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.34 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.12-7.14 (m, 3H), 6.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H).

Example 66

25 pyridin-2-yl{4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

Example 66A

4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A,
30 substituting 2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 66B

pyridin-2-yl(4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 66A for Example 59A.

Example 66C

pyridin-2-yl{4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 66B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=2.4Hz, *J*=8.0Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.108-7.14 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 3H).

Example 67

pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

Example 67A

4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonitrile

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59A, substituting 2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetonitrile for 2-(3,4-dichlorophenyl)acetonitrile.

Example 67B

pyridin-2-yl(4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59B, substituting Example 67A for Example 59A.

Example 67C

pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 59C, substituting Example 67B for Example 59B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.45 (td, *J*=1.2Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 7.01-7.13 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 6.53 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 3H).

Example 68

2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 68A

ethyl 2-cyano-2-cyclobutylideneacetate

HMDS (69.6 g, 0.43 mol) was added dropwise to 350 mL of acetic acid at ambient
5 temp over 5 minutes. Cyclopentanone (20.3 g, 0.29 mol) and ethyl cyanoacetate (65.0 g, 0.57
mol) were added in single portions to the resulting solution. The mixture was stirred at 70 °C
overnight after which it was cooled to ambient temperature and the reacting mixture was
poured into 600 mL of water, and extracted with ethyl acetate (500 mL×3). The combined
organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford the crude product,
10 which was purified by flash chromatography (petroleum ether: ethyl acetate = 10:1) to give
the title compound as a yellow solid (37.0 g, 0.22 mol, 77.2%). LC-MS: m/e = 166.2
(M+H⁺).

Example 68B

ethyl 2-cyano-2-(1-phenylcyclobutyl)acetate

To a solution of Example 68A (3.0 g, 18.2 mmol) in ether (70 mL) was added
dropwise phenyl magnesium bromide (9.0 mL, 3.0 M solution in diethyl ether, 27.4 mmol).
The mixture was heated to 60 °C and stirred at this temp for 1 hour after addition was
completed. The reaction mixture was cooled to ambient temperature. The resulting dark
20 yellow solution was poured onto crushed ice and the pH was adjusted to about 5~6 with the
addition of 20% H₂SO₄. The mixture was extracted with ethyl acetate/diethyl ether (1:1) (50
mL×2). The combined organic layers were washed with water and brine sequentially, dried
over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by reserve-phase
C18 column chromatography (eluted with H₂O/MeOH = 1:4) to afford the desired compound
25 (3.7 g, 15.2 mmol, 83.6%). LC-MS: m/e = 261.1 (M⁺+18). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ
(ppm): 7.36-7.23 (m, 5H), 4.00 (q, J₁=6.8, Hz, J₂=14.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.80-2.73 (m,
1H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Example 68C

2-(1-phenylcyclobutyl)acetic acid

Example 68B (3.4 g, 14.0 mmol) was dissolved in a 15% w/w solution of KOH
(104.6 g) in ethylene glycol and the mixture was heated to 200 °C (used blast shield) slowly.
The reaction was monitored by LC/MS until the disappearance of the starting material. The

reaction mixture was cooled to ambient temperature, diluted with water (200 mL), and the pH was adjusted to about 3 with concentrated HCl. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (150 mL×3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was used in the next step without further purification
5 (2.0 g, 10.5 mmol, 75.2%).

Example 68D

N-methoxy-N-methyl-2-(1-phenylcyclobutyl)acetamide

A suspension of Example 68C (2.0 g, 10.5mmol), N,O-dimethylhydroxylamine
10 hydrochloride (1.5 g, 15.8 mmol), HATU (4.8 g, 12.6 mmol) and triethylamine (2.1 g, 21.0 mmol) in 100 mL dichloromethane was stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was diluted with water (100 mL) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (50 mL×3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to afford yellow oil. The crude product was purified by reserve-phase C18
15 column chromatography (H₂O/CH₃OH=1:4) to afford desired compound (2.2 g, 9.4 mmol, 89.5%) of title compound. LC-MS: m/e = 234.1 (M+H⁺).

Example 68E

2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

To a solution of 2-bromopyridine (1.0 g, 4.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (30 mL)
20 1.6 M *n*-butyl lithium in hexanes (4.8 mL) was added dropwise at -78 °C. The mixture was kept at this temperature for 1 hour, followed by addition of a solution of Example 68D in tetrahydrofuran. At the end of addition, the mixture was allowed to reach ambient temperature and stirred at 60 °C for 2 hours. The mixture was then cooled to 0 °C, and diluted
25 with ether (50 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (60 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was used in the next step without further purification (1.5 g, 5.97 mmol).
LC-MS: m/e = 252.4 (M+H⁺).

Example 68F

2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanol

To a solution of Example 68E (1.5 g) in 27 mL of dichloromethane:methanol (9:1)
was added NaBH₄ (0.1 g, 2.6 mmol). The reaction was monitored by LC/MS,
dichloromethane was added to the solution upon completion of the reaction. The mixture was

washed with water, dried over Na₂SO₄, and filtered. The crude product was purified by preparative-HPLC (eluted with petroleum ether/EtOAc = 5:1) to afford title compound (0.4 g, 1.6 mmol, 37.2%). LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): m/e = 254.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10.82 (br, 2H), 8.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (td, J₁=2.0 Hz, J₂=7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 3H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.75 (q, J₁=4.8 Hz, J₂=8.0 Hz 1H), 2.67 (q, J₁=7.3 Hz, J₂=14.2 Hz 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.39-2.08 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 1H).

Example 69

2-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 69A

ethyl 2-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-2-cyanoacetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 4-chlorophenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide.

LC-MS: m/e = 300.1 (M⁺+23).

Example 69B

2-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 69A for Example 68B.

Example 69C

2-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-N-methoxy-N-methylacetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 69B for Example 68C. LC-MS: m/e = 268.1 (M+H⁺).

Example 69D

2-(1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 69C for Example 68D. LC-MS: m/e = 286.2 (M+H⁺).

Example 69E

2-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 69D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 288.2$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.60 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.18-8.06 (m, 3H), 7.68 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 4H), 4.74 (q, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 2.61 (q, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=14.2$ Hz, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H).

Example 70

2-[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 70A

ethyl 2-cyano-2-(1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 4-fluorophenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: $m/e = 279.2$ ($M^+ + 18$).

Example 70B

2-(1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 70A for Example 68B.

Example 70C

2-(1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-N-methoxy-N-methylacetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 70B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 252.2$ ($M+H^+$).

Example 70D

2-(1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 70C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 270.2$ ($M+H^+$);

Example 70E

2-[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 70D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 272.2$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.61 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.15 (td, $J_1=1.2$, Hz, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J_1=2.4$, Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.72 (q, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 2.60 (q, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=14.0$ Hz, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H).

Example 71

2-[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 71A

ethyl 2-cyano-2-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 3-fluorophenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: $m/e = 262.3$ ($M+H^+$).

Example 71B

2-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 71A for Example 68B.

Example 71C

2-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)-N-methoxy-N-methylacetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 71B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 252.2$ ($M+H^+$).

Example 71D

2-(1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 71C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 270.1$ ($M+H^+$).

Example 71E

2-[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 71D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 272.1$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10.94 (br, 2H), 8.62 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.15 (td, $J_1=1.1$, Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.74 (q, $J_1=4.3$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 2.66 (q, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=14.4$ Hz, 1H)1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H).

Example 72

10 2-[1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 72A

ethyl 2-(1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)-2-cyanoacetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 3-chlorophenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: $m/e = 278.1$ ($M+H^+$).

Example 72B

2-(1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)acetic acid

20 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 72A for Example 68B.

Example 72C

2-(1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)-N-methoxy-N-methylacetamide

25 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 72B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 268.1$ ($M+H^+$).

Example 72D

2-(1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

30 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 72C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 286.2$ ($M+H^+$).

Example 72E

2-[1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 72D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): 288.2. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 11.05 (br, 2H), 8.60 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 3H), 4.73 (q, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 2.68 (q, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=14.0$ Hz, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H).

Example 73

2-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

Example 73A

ethyl 2-cyano-2-(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 3,4-dichlorophenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: $m/e = 334.1$ ($M^+ + 23$).

Example 73B

2-(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 73A for Example 68B.

Example 73C

2-(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-N-methoxy-N-methylacetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 73B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 302.0$ ($M+H^+$).

Example 73D

2-(1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 73C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 320.2$ ($M+H^+$).

Example 73E

2-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 73D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 322.1$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.48 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=7.7$ Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H),
5 3.90 (br, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H).

Example 74

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol

10

Example 74A

ethyl 2-cyano-2-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 3-trifluoromethylphenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide.

15

Example 74B

2-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 74A for Example 68B.

20

Example 74C

N-methoxy-N-methyl-2-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 74B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 302.1$ ($M+H^+$).

25

Example 74D

1-(pyridin-2-yl)-2-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 74C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 320.4$ ($M+H^+$).

30

Example 74E

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 74D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$) $m/e = 322.1$.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.48 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 5H), 7.13 (q, *J*₁=5.4 Hz, *J*₂=7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J*₁=3.0 Hz, *J*₂=9.4 Hz, 1H), 3.79 (br, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H).

5

Example 75

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol

Example 75A

10

ethyl 2-cyano-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 4-trifluoromethylphenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: *m/e* = 312.1 (M+H⁺).

15

Example 75B

2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 75A for Example 68B.

20

Example 75C

N-methoxy-N-methyl-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)acetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 75B for Example 68C. LC-MS: *m/e* = 302.4 (M+H⁺).

25

Example 75D

1-(pyridin-2-yl)-2-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclobutyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 75C for Example 68D. LC-MS: *m/e* = 320.4 (M+H⁺).

30

Example 75E

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 75D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): *m/e* = 322.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.49 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.40 (d,

$J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14 (q, $J_1=5.2\text{ Hz}$, $J_2=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.34 (dd, $J_1=3.0\text{ Hz}$, $J_2=11.2\text{ Hz}$, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.51 (q, $J_1=8.8\text{ Hz}$, $J_2=20.0\text{ Hz}$, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H).

5

Example 76

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl} ethanol

Example 76A

ethyl 2-cyano-2-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetate

10

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B, substituting 4-trifluoromethoxyphenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide. LC-MS: $m/e = 345.2$ ($M^+ + 18$).

Example 76B

15

2-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetic acid

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C, substituting Example 76A for Example 68B.

Example 76C

20

N-methoxy-N-methyl-2-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetamide

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D, substituting Example 76B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 318.3$ ($M + H^+$).

Example 76D

25

1-(pyridin-2-yl)-2-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)ethanone

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E, substituting Example 76C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 336.2$ ($M + H^+$).

Example 76E

30

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl} ethanol

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F, substituting Example 76D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M + H^+$): $m/e = 338.2$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10.83 (br, 2H), 8.58 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J_1=8.6\text{ Hz}$, $J_2=47.4\text{ Hz}$, 4H),

4.76 (q, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 2.64 (q, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=14.2$ Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H).

Example 77

5 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl} ethanol

Example 77A

ethyl 2-cyano-2-(1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetate

The title compound was prepared according to the procedure of Example 68B,
10 substituting 3-trifluoromethoxyphenylmagnesium bromide for phenylmagnesium bromide.
LC-MS: $m/e = 345.0$ ($M^+ + 18$).

Example 77B

2-(1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetic acid

15 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68C,
substituting Example 77A for Example 68B.

Example 77C

N-methoxy-N-methyl-2-(1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)acetamide

20 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68D,
substituting Example 77B for Example 68C. LC-MS: $m/e = 318.0$ ($M + H^+$).

Example 77D

1-(pyridin-2-yl)-2-(1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclobutyl)ethanone

25 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68E,
substituting Example 77C for Example 68D. LC-MS: $m/e = 336.2$ ($M + H^+$).

Example 77E

1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl} ethanol

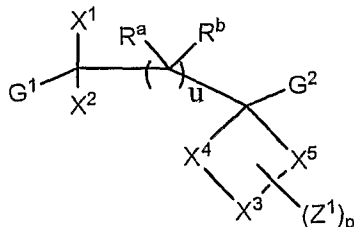
30 The title compound was prepared according to the procedure of Example 68F,
substituting Example 77D for Example 68E. LC-MS: ESI-MS ($M + H^+$): $m/e = 338.1$. 1H
NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.50 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=7.6$ Hz,
1H), 7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, $J_1=1.0$ Hz,
 $J_2=8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=9.4$ Hz, 1H), 3.77 (br, 1H),

2.66-2.59 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H).

5 It is understood that the foregoing detailed description and accompanying examples are merely illustrative and are not to be taken as limitations upon the scope of the invention, which is defined solely by the appended claims and their equivalents. Various changes and modifications to the disclosed embodiments will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications, including without limitation those relating to the chemical structures, substituents, derivatives, intermediates, syntheses, formulations and/or methods of use of the invention, may be made without departing from the spirit and scope thereof.

CLAIMS

1. A compound according to formula (I),



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein

each occurrence of R^a and R^b, are each independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, halogen, OH, O(alkyl), or optionally substituted phenyl;

u is 0, 1, or 2;

X³ is CH₂, O, S, S(O)₂, or N(R^{1x})(R^{2x}) wherein R^{1x} and R^{2x} are the same or different, and are each independently hydrogen, alkyl, or -C(O)CH₃;

X⁴ is a bond or (CH₂)_m and X⁵ is a bond or (CH₂)_n; with the proviso that only one of X⁴ and X⁵ is a bond, and that when one of X⁴ and X⁵ is a bond, and m or n is 1, then X³ is CH₂;

m and n are integers that can be the same or different, and are each independently 1, 2, 3, or 4;

each Z¹ group is an optional substituent on any substitutable carbon atom of the ring containing X³, X⁴, and X⁵, and is independently alkyl, O(alkyl), oxo, halogen, haloalkyl, or OH; two Z¹ groups that are resided on the same carbon atom, together with the carbon atom to which they are attached optionally form a 4-6 membered monocyclic heterocycle ring containing one or two oxygen atoms;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

-X¹ is -OH and X² is hydrogen; or -X¹ is =NOR¹⁰ and X² is absent wherein R¹⁰ is hydrogen, alkyl, or -C(O)alkyl;

G¹ is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, OH, O(alkyl), NH₂, N(H)(alkyl), N(alkyl)₂, heteroaryl, and heterocycle; wherein the heteroaryl and the heterocycle moieties are each independently

unsubstituted or substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents selected from the group consisting of alkyl, O(alkyl), halogen, and haloalkyl;

G^2 is G^{2d} or $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ wherein

r is 1, 2, or 3;

R^{1g} and R^{2g} are the same or different, and are each independently hydrogen, alkyl, O(alkyl), $C(O)CH_3$, or haloalkyl;

G^{2d} is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl, optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of G^d , alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^f)_2$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^f)_2$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^f)C(O)R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} and R^{1b} are the same or different, and at each occurrence are each independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl;

each occurrence of R^f is independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

each occurrence of R^e is independently alkyl, haloalkyl, G^d , or $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

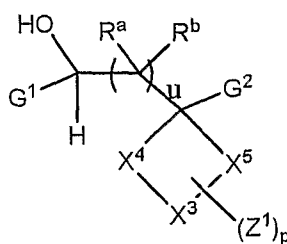
q , at each occurrence, is independently 1, 2, or 3;

each occurrence of G^d is independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycle, or cycloalkenyl; and is each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, $-CN$, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, and $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

each occurrence of R^j is independently hydrogen, alkyl, or haloalkyl; and

each occurrence of R^k is independently alkyl or halolalkyl.

2. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein $-X^1$ is $-OH$ and X^2 is hydrogen.
3. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein $-X^1$ is $=NOR^{10}$ and X^2 is absent.
4. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is CH_2 or O .
5. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 is heteroaryl or aryl, each of which is optionally substituted as set forth in claim 1.
6. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 optionally substituted heteroaryl.
7. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is G^{2d} .
8. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
9. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, where G^1 is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, and G^2 is G^{2d} .
10. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, where G^1 is optionally substituted heteroaryl or optionally substituted aryl, and G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
11. The compound according to claim 1 having formula (I-i) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof,



(I-i).

12. The compound according to claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^1 is heteroaryl or aryl, each of which is optionally substituted as set forth in claim 1.
13. The compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is G^{2d} or $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
14. The compound according to claim 13 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein u is 0 or 1.
15. The compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^2 is $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.
16. The compound according to claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein u is 0 or 1.
17. The compound according to any one of claims 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, and 16, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^{2d} is aryl, heteroaryl, or heterocycle, each of which is optionally substituted.
18. The compound according to claim 17 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein G^{2d} is optionally substituted aryl.
19. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O or CH_2 .

20. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O; X^4 is $(CH_2)_m$, X^5 is $(CH_2)_n$, and m and n are each independently 1 or 2.
21. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is O; one of X^4 and X^5 is a bond, and the other is $(CH_2)_3$ or $(CH_2)_4$.
22. The compound according to claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein X^3 is CH_2 , X^4 is a bond or $(CH_2)_m$, X^5 is $(CH_2)_n$, and m and n are each independently 1 or 2.
23. The compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, wherein the compound is selected from the group consisting of
- [1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - [1-(2-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(3-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - [1-(4-methylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
 - {1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - {1-[4-(diethylamino)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
 - pyridin-2-yl(1-pyridin-2-ylcyclobutyl)methanol;

pyridin-2-yl(1-pyridin-3-ylcyclobutyl)methanol;
pyridin-2-yl(1-pyridin-4-ylcyclobutyl)methanol;
[1-(1,1'-biphenyl-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
[1-(3-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
[1-(4-phenoxyphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
[1-(4-benzylphenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
(S)-pyridin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
(S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](3-methylpyridin-2-yl)methanol;
pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
[1-(2-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
[1-(3,4-difluorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
pyrimidin-2-yl{1-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
pyrimidin-2-yl{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}methanol;
[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
(S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
(R)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl](pyrimidin-2-yl)methanol;
(S)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
(R)-pyrimidin-2-yl{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}methanol;
[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclohexyl](pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(3-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(2-methylphenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(3-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
{1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]cyclobutyl}(pyridin-2-yl)methanol;
[1-(1-phenylethyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
[1-(4-methylbenzyl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;

3-{3-[(5-fluoro-1-naphthyl)oxy]propyl}-7-[(2-methoxypyridin-3-yl)amino]-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid;

pyridin-2-yl{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}cyclobutyl}methanol;
 [1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl{1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)cyclobutyl}methanol;
 [1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)cyclobutyl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl{1-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)cyclobutyl}methanol;
 [4-(3,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 (4-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(3-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(3,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 [4-(4-chlorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl](pyridin-2-yl)methanol;
 pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 pyridin-2-yl{4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 pyridin-2-yl{4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}methanol;
 2-(1-phenylcyclobutyl)-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(4-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(3-fluorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(3-chlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 2-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-1-(pyridin-2-yl)ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 1-(pyridin-2-yl)-2-{1-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclobutyl}ethanol;
 (Z)-1-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclobutyl]-N-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)methanimine; and
 (S)-[1-(3,4-dichlorophenyl)cyclopropyl](pyridin-2-yl)methanol.

24. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

25. A method for treating pain in a subject in need of such treatment comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, salt of a solvate, or solvate of a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

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

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

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN(REG, CAplus); transient, receptor, potential, vanilloid, TRPV, TRPV3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9940072 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 12 Aug. 1999 (12.08.1999) Example 232 d.	1(part)-2(part), 4(part)-7(part), 9(part), 11(part)-14(part), 17(part)
A	WO 2010004379 A2 (GLENMARK PHARM SA et al.) 14 Jan. 2010 (14.01.2010) The whole document, especially claims	1(part)-24(part)
A	WO 2010070452 A1 (GLENMARK PHARM SA et al.) 24 Jun. 2010 (24.06.2010) The whole document, especially claims	1(part)-24(part)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 April 2011 (29.04.2011)	Date of mailing of the international search report 19 May 2011 (19.05.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer SHA, Lei Telephone No. (86-10)62084375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001213

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claim Nos.: 25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 25 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv) PCT).
2. ☒ Claims Nos.: 1(part)-24(part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/001213

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 9940072 A1	12.08.1999	AU 2720199 A	23.08.1999
		EP 1060166 A1	20.12.2000
		JP 2002502844 T	29.01.2002
WO 2010004379 A2	14.01.2010	CA 2728405 A1	14.01.2010
		EP 2285794 A2	23.02.2011
WO 2010070452 A1	24.06.2010	US 2010152192 A1	17.06.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/30 (2006.01) i

C07D 239/26 (2006.01) i

C07D 405/06 (2006.01) i

C07D 405/08 (2006.01) i

A61K 31/4402 (2006.01) i

A61K 31/4433 (2006.01) i

A61K 31/505 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i

A61P 29/00 (2009.01) i

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

The subject-matter of claims 1-22 relates to compounds of formula (I) or (I-i) with cyclic moiety or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of a solvates, or solvates of salts thereof, the subject-matter of claim 24 relates to the compositions thereof, wherein the definition of each substituent renders the claims 1-22 and claim 24 referring to claim 1 to cover a very large number of different kinds of compounds. But the description only provides preparation, characterization and experiment of the use of some compounds, i. e. only a few compounds claimed in the said claims have been described sufficiently in the description and thus are supported by the description. The person skilled in the art could not foresee that all kinds of compounds would achieve the purpose of the invention, accordingly the said broadly generalized claims could not be supported by the description and the description does not set forth the invention sufficiently. The subject-matter of claim 23 relates to specific compounds, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, salts of solvates, or solvates of salts thereof. But not all of these specific compounds are supported by the description, and the description does not set forth the invention sufficiently. The present application does not meet the requirements of PCT Article 5 and PCT Article 6.

This search is carried out on the basis of claims 1(part)-24(part), in which G¹ of formula (I) or (I-i) is pyridinyl or pyrimidinyl.

NUEVOS MODULADORES DE TRPV3

CAMPO TÉCNICO

En la presente se divulgan compuestos que son moduladores del receptor de potencial transitorio vainilloide 3 (TRPV3), composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar condiciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un subconjunto de los canales vainilloides (TRPV1-4) se conoce como termoTRPs para reflejar la observación que el calor genera apertura de canales en un rango de temperaturas cuyos límites varían entre 25°C y 52°C (Caterina, M.J.; Rosen, T.A.; Tominaga, M.; Brake, A.J.; Julius, D., *Nature* 1999, 398, 436-441). El TRPV3 presenta la característica de responder a un calor inocuo >31°C, exhibe una notable sensibilidad alrededor de la temperatura fisiológica de seres humanos, es decir 37°C, y muestra una sensibilidad dramática después de repetidos calentamientos (Smith, G.D.; Gunthorpe, M.J.; Kelsell, R.E.; Hayes, P.D.; Reilly, P.; Facer, P.; Wright, J.E.; Jerman, J.C.; Walhin, J.P.; Ooi, L.; Egerton, J.; Charles, K.J.; Smart, D.; Randall, A.D.; Anand, P.; Davis, J.B., *Nature* 2002, 418, 186-190; Xu, H.; Ramsey, I.S.; Kotecha, S.A.; Moran, M.M.; Chong, J.A.; Lawson, D.; Ge, P.; Lilly, J.; Silos-Santiago, I.; Xie, Y.; DiStefano, P.S.; Curtis, R.; Clapham, D.E., *Nature* 2002, 418, 181-186; Peier, A.M.; Reeve, A.J.; Andersson, D.A.; Moqrich, A.; Earley, T.J.; Hergarden, A.C.; Story, G.M.; Colley, S.; Hogenesch, J.B.; McIntyre, P.; Bevan, S.; Patapoutian, A., *Science* 2002, 296, 2046-2049).

El TRPV3 es un canal catiónico no selectivo con permeabilidad para el calcio, pero también para otros cationes, como por ejemplo sodio. Se ha demostrado que un gran número de compuestos activa TRPV3, e incluyen: monoterpenos, alcanfor (Peier, A.M. *et al.*, 2002; Moqrich, A.; Hwang, S.W.; Earley, T.J.; Petrus, M.J.; Murray, A.N.; Spencer, K.S.; Andahazy, M.; Story, G.M.;

Patapoutian, A., *Science* 2005, 307, 1468-1472; Xu, H.; Blair, N.T.; Clapham, D.E., *J Neurosci.*, 2005, 25, 8924-8937), carvacrol y timol (Xu, H.; Delling, M.; Jun, J.C.; Clapham, D.E. *Nat Neurosci.*, 2006, 9, 628-635; Vogt-Eisele, A.K.; Weber, K.; Sherkheli, M.A.; Vielhaber, G.; Panten, J.; Gisselmann, G.; Hatt, H., *Br J Pharmacol.*, 2007, 151, 530-540; Earley, S.; Gonzales, A.L.; Garcia, Z.I., *Mol Pharmacol.* **2010**, Jan 19. [Epub ahead of print]); menthol (Macpherson, L.J.; Hwang, S.W.; Miyamoto, T.; Dubin, A.E.; Patapoutian, A.; Story, G.M., *Mol Cell Neurosci.*, 2006, 32, 335-343; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, 2007); cinamaldehído (Macpherson, L.J. *et al.*, 2006); acetato de incensol (Moussaieff, A.; Rimmerman, N.; Bregman, T.; Straiker, A.; Felder, C.C.; Shoham, S.; Kashman, Y.; Huang, S.M.; Lee, H.; Shohami, E.; Mackie, K.; Caterina, M.J.; Walker, J.M.; Fride, E.; Mechoulam, R., *FASEB J.* 2008, 22, 3024-3034.); y análogos vainilloides, eugenol y etil vainillina (Hu, H.Z.; Gu, Q.; Wang, C.; Colton, C.K.; Tang, J.; Kinoshita-Kawada, M.; Lee, L.Y.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Biol Chem.*, 2004, 279, 35741-35748; Vogt-Eisele, A.K. *et al.*, 2007; Xu, H. *et al.*, 2006). Si bien son relativamente débiles (EC_{50} , $\sim 40 \mu M$) y no específicos entre los TRPs, los compuestos 2-aminoetoxidifenilborato (2-APB) y anhídrido difenilborónico (DPBA) se han utilizado ampliamente y prolíficamente para caracterizar los atributos clave de TRPV3 en ensayos celulares y de electrofisiología (Hu, H.Z. *et al.*, 2004; Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Neuro.*, 2004, 24, 5177-5182; Chung, M.K.; Güler, A.D.; Caterina, M.J., *J Biol Chem.*, 2005, 280, 15928-15941). En tanto el calor y la unión directa del ligando claramente son fundamentales en la farmacología de TRPV3, existe cada vez mayor evidencia de una potenciación por el ácido araquidónico, otros derivados de ácidos grasos insaturados (Hu, H.Z.; Xiao, R.; Wang, C.; Gao, N.; Colton, C.K.; Wood, J.D.; Zhu, M.X., *J Cell Physiol.*, 2006, 208, 201-212) y óxido nítrico (Aley, K.O.; McCarter, G.; Levine, J.D., *J Neurosci.*, 1998, 18, 7008-7014; Yoshida, T.; Inoue, R.; Morii, T.; Takahashi, N.; Yamamoto, S.; Hara, Y.; Tominaga, M.; Shimizu, S.; Sato, Y.; Mori, Y., *Nat Chem Biol.*, 2006, 2, 596-607) lo cual sugiere que la activación real

comprende estimulación de receptores acoplados a la proteína G y cascadas de señales de segundos mensajeros corriente abajo (por ejemplo, fosfolipasa C, proteína quinasa C) que intervienen en respuestas inflamatorias locales y sensibilización de nociceptores que podrían mejorar la función de TRPV3 (Xu, H. *et al.*, 2006) en un estado fisiopatológico si se compara con el estado basal.

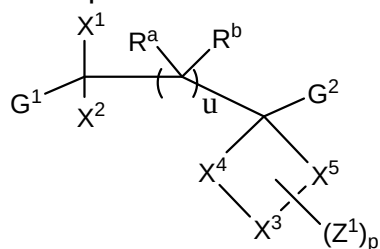
La evidencia sugiere que la regulación de la transcripción del gen TRPV3 restringe su expresión basal y es responsable de una mayor expresión luego de lesiones de nervios. Los niveles del ARNm de TRPV3 recuperado de las neuronas L4 y L5 DRG de rata son elevados en el modelo de ligación del nervio espinal para dolor neuropático, en comparación con ratas sin lesiones (US7396910). Se ha observado una sobrerregulación similar de TRPV3 en las neuronas sensoriales después de lesión de nervios periféricos en humanos (Facer, P.; Casula, M.A.; Smith, G.D.; Benham, C.D.; Chessell, I.P.; Bountra, C.; Sinisi, M.; Birch, R.; Anand, P., *BMC Neurol.*, 2007, 7, 11-22; Smith G.D. *et al.*, 2002).

Una característica que distingue al TRPV3 de los demás termoTRPs es su localización relativamente prominente en la piel (Peier, A.M. *et al.*, 2002; Xu, H. *et al.*, 2002). El TRPV3 también se expresa en el ganglio de la raíz dorsal, en el ganglio trigémino, en la médula espinal y en cerebro (Xu, H. *et al.*, 2002; Smith G.D. *et al.*, 2002). Su perfil tisular distintivo, con una expresión significativa en los queratinocitos próximos a las neuronas nociceptivas (Chung, M.K.; Lee, H.; Caterina, M.J., *J Biol Chem.*, 2003, 278, 32037-32046; Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Biol Chem.*, 2004, 279, 21569-21575; Peier, A.M. *et al.*, 2002; Xu, H. *et al.*, 2002) así como la sobrerregulación de TRPV3 en los estados de enfermedad es consistente con un rol probable del TRPV3 en el dolor (Caterina M.J., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 2007, 292, R64-R76; Lee, H.; Caterina, M.J., *Pflugers Arch.*, 2005, 451, 160-167; Güler, A.D.; Lee, H.; Iida, T.; Shimizu, I.; Tominaga, M.; Caterina, M., *J Neurosci.*, 2002, 22, 6408-6414; Chung, M.K. *et al.*, 2003; Chung, M.K.; Lee, H.; Mizuno, A.; Suzuki, M.; Caterina, M.J. *J Biol Chem.*, 2004, 279, 21569-21575). En una línea celular de

queratinocitos, la estimulación de TRPV3 conduce a la liberación de mediadores inflamatorios incluyendo interleuquina-1. Por consiguiente, el TRPV3 también puede cumplir un rol importante en la regulación de la inflamación, el prurito (Steinhoff, M. y Biro, T. *J. Invest. Dermatology*, 2009, 129, 531-535) y el dolor que son el resultado de la liberación de estímulos inflamatorios. Además, la localización de TRPV3 en tejidos no neuronales, en especial en la piel, también sugiere que la modulación farmacológica del canal puede proporcionar una terapia para tratar las enfermedades que perjudican la barrera de la piel (Montell, C. *Cell*, 16 de abril, 2010, 218-220) y que ofrecen beneficios adicionales, aún no identificados, para otros estados de enfermedad además del dolor. Por lo tanto, los compuestos que pueden modular una o más funciones del TRPV3 pueden ofrecer diversos usos terapéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente se describen compuestos de fórmula (I)



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sales de solvatos, o solvatos de sales de los mismos, donde

cada instancia de R^a y R^b, es en forma independiente en cada caso hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, OH, O(alquilo), o fenilo opcionalmente sustituido;

u es 0, 1, o 2;

X³ es CH₂, O, S, S(O)₂, o N(R^{1x})(R^{2x}) donde R^{1x} y R^{2x} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o -C(O)CH₃;

X⁴ es una unión o (CH₂)_m y X⁵ es una unión o (CH₂)_n; con la condición de que sólo uno de X⁴ y X⁵ es una unión, y que cuando uno de X⁴ y X⁵ es una unión,

y m o n es 1, luego X^3 es CH_2 ;

m y n son enteros que pueden ser iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí 1, 2, 3, o 4;

cada grupo Z^1 es un sustituyente opcional sobre cualquier átomo de carbono sustituible del anillo que contiene X^3 , X^4 , y X^5 , y es en forma independiente alquilo, O(alquilo), oxo, halógeno, haloalquilo, o OH; dos grupos Z^1 que se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos opcionalmente forman un anillo heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

$-X^1$ es $-\text{OH}$ y X^2 es hidrógeno; o $-X^1$ es $=\text{NOR}^{10}$ y X^2 se encuentra ausente donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, o $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$;

G^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, OH, O(alquilo), NH_2 , $\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, heteroarilo, y heterociclo; donde las unidades heteroarilo y heterociclo en forma independiente entre sí no están sustituidas o están sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, O(alquilo), halógeno, y haloalquilo;

G^2 es G^{2d} o $-(\text{CR}^{1g}\text{R}^{2g})_r-G^{2d}$ donde

r es 1, 2, o 3;

R^{1g} y R^{2g} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, O(alquilo), $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, o haloalquilo;

G^{2d} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en G^d , alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^f)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$, $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, $-\text{N}(\text{R}^f)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{N}(\text{R}^f)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$,

$-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$,
 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$,
 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$,
 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$,
 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$,
 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} y R^{1b} , son iguales o diferentes, y en cada caso son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

cada instancia de R^f es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

cada instancia de R^e es en forma independiente alquilo, haloalquilo, G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

q , en cada caso, es en forma independiente 1, 2, o 3;

cada instancia de G^d es en forma independiente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; y cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, $-CN$, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

cada instancia de R^j es en forma independiente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; y

cada instancia de R^k es en forma independiente alquilo o haloalquilo.

Otro aspecto se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la

presente o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, sal de un solvato o un solvato de una sal de los mismos, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con los métodos que se describen en la presente, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de condiciones y trastornos relacionados con la actividad de TRPV3. Más particularmente, los métodos son de utilidad para tratar las condiciones relacionadas con el dolor tales como, pero en un sentido no limitativo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor osteoartítico, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor dorso lumbar, dolor post-operatorio, y dolor de ojos.

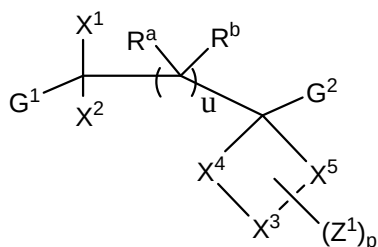
Además, en la presente se proveen usos de los compuestos de la presente o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o sales de solvatos de los mismos, en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad o de las condiciones descritas previamente, ya sea solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en particular para el tratamiento de dolor tales como, pero en un sentido no limitativo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor osteoartítico, dolor inflamatorio, dolor por cáncer (por ejemplo, dolor óseo por cáncer), dolor dorso lumbar, dolor post-operatorio, y dolor de ojos, o combinaciones de los mismos.

En la presente se describen los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, las sales de los solvatos o los solvatos de las sales de los mismos, y los métodos para tratar o prevenir las condiciones y los trastornos por administración de los compuestos o las composiciones con los mismos.

Estos y otros objetivos se describirán con mayor detalle en los siguientes párrafos. No debe considerarse que los mismos puedan limitar el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula (I).



(I)

en donde G^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , G^2 , Z^1 , R^a , R^b , u , y p son como se definieron previamente en la Síntesis y como se describirán más adelante en la Descripción detallada, se divulgan en la presente. Se divulgan asimismo composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para el tratamiento de condiciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

En diversas formas de realización, los compuestos descritos en la presente pueden contener variables que pueden aparecer más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto descrito o en cualquier otra fórmula de la presente. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otra aparición. Además, las combinaciones de variables solamente son posibles si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar de una mezcla de reacción.

a. Definiciones

Se podrá notar que, según se utilizan en esta descripción y en las reivindicaciones pretendidas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen a los referentes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye un solo compuesto así como uno o más del mismo compuesto o de compuestos diferentes, la referencia a “un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional” se refiere a un solo vehículo farmacéuticamente aceptable opcional, así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y semejantes.

Según se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado que se indica.

El término "alquenilo" como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "C2-C4 alquenilo" significa un grupo alquenilo que contiene 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alquenilo incluyen buta-2,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alquenileno" significa un grupo divalente de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 2 y 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenileno incluyen, pero en un sentido no limitativo, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

El término "alquilo" como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. El término " $\text{C}_x\text{-C}_y$ alquilo" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene entre x e y átomos de carbono. Por ejemplo " $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquilo" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono. Por ejemplo, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada_1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquileno" significa un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada, de entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero en un sentido no limitativo, CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término "alquinilo" según se usa en la presente, hace referencia a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El

término “C₂-C₄ alquinilo” significa un grupo alquinilo que contienen entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término “arilo”, según se usa en la presente, hace referencia a un fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un fenilo fusionado a un cicloalquenilo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo incluyen dihidroindenilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo), indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, y el arilo bicíclico se une a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible adecuado contenido en el sistema de anillos bicíclico.

El término “cicloalquilo” o “cicloalcano” según se utiliza en la presente, significa un monociclo o un biciclo. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico. El anillo cicloalquilo monocíclico o bicíclico puede contener 1 ó 2 puentes alquilenos, donde cada uno consiste en 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, donde cada uno une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos no limitativos de dichos sistemas de anillos bicíclicos con puente incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanpentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos y bicíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos, y se unen a la porción molecular parental a través de cualquier átomo del sistema de anillos

susceptible de sustitución.

El término "cicloalquenilo" o "cicloalqueno" según se utiliza en la presente, significa un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u 8 átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillos de 4 miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillos de 5 o 6 miembros tienen 1 ó 2 dobles enlaces, y los sistemas de anillos de 7 u 8 miembros tienen 1, 2 o 3 dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico fusionado a un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquileo, donde cada uno consiste en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono, cada uno uniendo dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalquenilo monocíclico y bicíclico puede estar unido a la porción molecular parental a través de cualquier átomo del sistema de anillos susceptible de sustitución, y puede no estar sustituido o estar sustituido.

El término "halo" o "halógeno", como se lo usa en la presente, hace referencia a Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo, tal según se define en la presente, en el cual uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno han sido reemplazados por halógeno. El término "C₁-C₄ haloalquilo" significa un grupo C₁-C₄ alquilo, tal como se define aquí, en el cual uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo,

difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo (tal como, pero en un sentido no limitativo, 4,4,4-trifluorobutilo), y trifluoropropilo (tal como, pero en un sentido no limitativo, 3,3,3-trifluoropropilo).

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se usa en la presente, se refiere a un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente del grupo que consiste de O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un enlace doble y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S. Los ejemplos no limitativos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, oxetano, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxido-2-morfolinsulfona, tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de heterociclos bicíclicos incluyen, por ejemplo dihidrocromeno (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo), benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotieno y

2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos monocíclicos y bicíclicos pueden contener un puente alquenileno de dos, tres o cuatro átomos de carbono, o uno o dos puentes alquileno de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, en donde cada puente une dos átomos no adyacentes del sistema de anillos. Los ejemplos no limitativos de dichos heterociclos con puente incluyen octahidro-2,5-epoxipentaleno, azabicyclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), hexahidro-2*H*-2,5-metanciclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*-1,4-metanciclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los grupos heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos pueden estar sustituidos, o no, y se unen a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono susceptible de sustitución o cualquier átomo de nitrógeno susceptible de sustitución dentro de los sistemas de anillos. Los heteroátomos nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden ser cuaternarios.

El término “heteroarilo”, según se usa en la presente, hace referencia a un heteroarilo monocíclico o a un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de 5 miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin limitaciones, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos bicíclicos consisten en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un

heteroarilo monocíclico o en un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazol[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo). Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos pueden estar, o no, sustituidos y se unen a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono susceptible de sustitución o cualquier átomo de nitrógeno susceptible de sustitución dentro de los sistemas de anillos.

El término “heteroátomo” como se lo utiliza en la presente, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término “oxo” según se utiliza en la presente, significa un grupo =O.

Los términos “tratamiento,” “tratar” o “tratando” el dolor incluyen dolor agudo o crónico y se refieren a (1) la prevención del dolor, es decir evitar el desarrollo o la aparición del dolor con menos intensidad en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al dolor pero que aún no experimenta o presenta dolor, (2) la inhibición del dolor, es decir, la detención del desarrollo o la reversión del dolor, o (3) el alivio del dolor, es decir, la disminución de la magnitud del dolor experimentado por el sujeto.

En la presente, el término “sujeto” incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, sin limitaciones, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratones y semejantes. En las realizaciones preferidas, el sujeto es un sujeto humano.

b. Compuestos

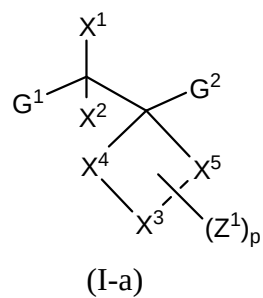
Los compuestos de fórmula (I) son como se describe precedentemente.

Los valores particulares de los grupos variables en compuestos de fórmula (I) son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o formas de

realización definidas precedentemente o más adelante.

R^a , R^b , y u tienen valores como se describe en el Resumen. Por ejemplo, en algunas formas de realización, u es 0 o 1. En algunas formas de realización, u es 0. En aun otras formas de realización, u es 1. En conjunción con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente precedentemente o más adelante, R^a y R^b , por ejemplo, son hidrógeno.

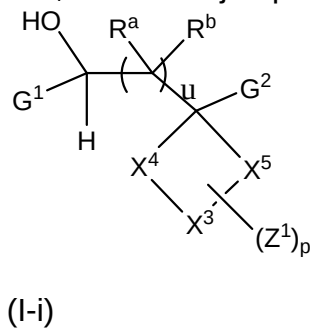
Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde u es 0 pueden ejemplificarse a través de los compuestos de fórmula (I-a)



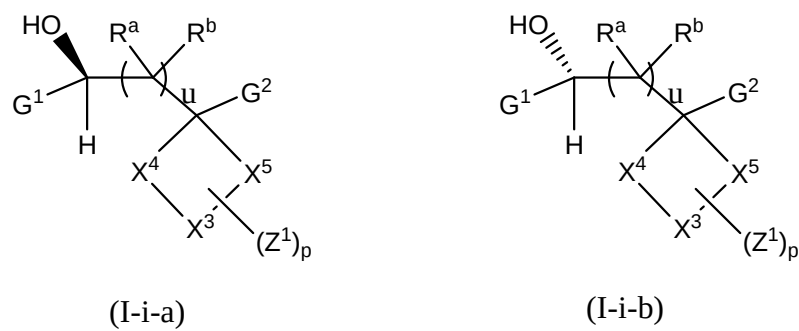
donde G^1 , G^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , Z^1 , y p son como se revela en el Resumen y las formas de realización que se proveen más adelante.

X^1 y X^2 para la fórmula (I) y (I-a) tienen valores como se describen en el Resumen.

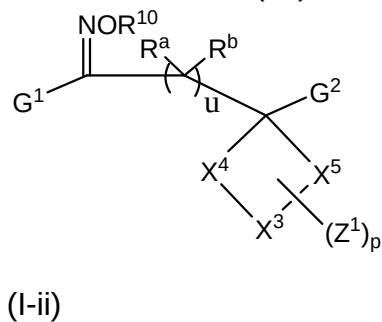
Por ejemplo, en algunas formas de realización, $-X^1$ es $-OH$ y X^2 es hidrógeno, como se ejemplifica a través de la fórmula (I-i)



Los compuestos de fórmula (I-i) pueden existir como estereoisómeros donde se presentan centros asimétricos o quirales. De este modo, se contemplan compuestos de fórmula (I-i-a), (I-i-b), y mezclas (incluyendo mezclas racémicas) de diversas proporciones de los mismos:



En algunas formas de realización, X^2 se encuentra ausente, y $-X^1$ es $=NOR^{10}$ donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)$ alquilo, y X^2 se encuentra ausente. De este modo, se incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, compuestos de fórmula (I-ii)



G^1 , G^2 , X^3 , X^4 , X^5 , Z^1 , R^{10} , R^a , R^b , u , y p para la fórmula (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) tienen valores como se describen en el Resumen para la fórmula (I) y las formas de realización de la presente.

En conjunción con cualquiera de las formas de realización que se describen precedentemente y más adelante, R^{10} tiene valores como se describe en el Resumen y en la presente. Por ejemplo, en algunas formas de realización R^{10} es hidrógeno.

X^3 , X^4 , y X^5 para los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) son como se describe en el Resumen. X^3 , por ejemplo, es CH_2 o O. En algunas formas de realización, X^3 es O. En algunas formas de realización, X^3 es CH_2 .

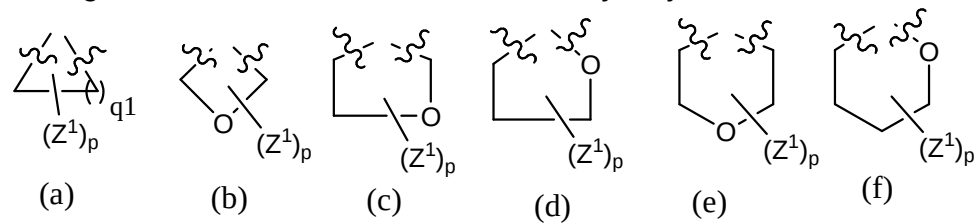
En algunas formas de realización, X^3 es O, X^4 es $(CH_2)_m$, y X^5 es $(CH_2)_n$ donde m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

En algunas formas de realización, X^3 es O, uno de X^4 y X^5 es una unión, y el otro es $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$.

En algunas formas de realización, X^3 es CH_2 , X^4 es una unión o $(CH_2)_m$, y

X^5 es $(CH_2)_n$ donde m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

En algunas formas de realización, X^3 , X^4 , y X^5 juntos son



donde $q1$ es 1, 2, 3, o 4, y las líneas curvas representan los puntos de unión.

Cada Z^1 representa un sustituyente opcional sobre cualquier átomo de carbono sustituible del anillo que contiene X^3 , X^4 , y X^5 , y tiene valores como los revelados en el Resumen.

p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 0, 1, o 2. En otras formas de realización, p es 0 o 1. En aun otras formas de realización, p es 0. En aun otras formas de realización, p es 1.

G^1 para la fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) son como se describe en el Resumen. En algunas formas de realización, G^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes.

En algunas formas de realización, G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, G^1 es an heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En aun otras formas de realización, G^1 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. Los ejemplos de G^1 incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, y pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. En algunas formas de realización, G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido.

En conjunción con las formas de realización descritas precedentemente y más adelante, los ejemplos de los sustituyentes opcionales del grupo heteroarilo de G^1 incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, alquilo, halógeno, y haloalquilo.

En otras formas de realización, G^1 es un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, G^1 es fenilo sustituido con un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo fenilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, $N(H)_2$, $N(H)(alquilo)$, $N(alquil)_2$, $-OH$, y $O(alquilo)$.

G^2 para la fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) son como se describe en el Resumen. En algunas formas de realización, G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En aun otras formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, dihidroindenilo opcionalmente sustituido, o tetrahidronaftalenilo opcionalmente sustituido). En aun otras formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido. En aun otras formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, piridinilo opcionalmente sustituido). En aun otras formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo dihidrocromenilo opcionalmente sustituido). En algunas formas de realización, G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido). Los sustituyentes opcionales de los recién mencionados G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes.

En aun otras formas de realización, G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde R^{1g} , R^{2g} , r , y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización presentes. En otras formas de realización, G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En aun otras formas de realización, G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido). En aun otras formas de

realización, G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, piridinilo opcionalmente sustituido). En conjunción con las formas de realización descritas en la presente precedentemente y más adelante, R^{1g} , R^{2g} , y r , y los sustituyentes opcionales de G^{2d} , son como se describe en el Resumen y en la presente. En algunas formas de realización, R^{1g} y R^{2g} son hidrógeno. En algunas formas de realización, uno de R^{1g} y R^{2g} es hidrógeno, y el otro es alquilo (por ejemplo metilo) o haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo). En aun otras formas de realización, uno de R^{1g} y R^{2g} es hidrógeno, y el otro es alquilo (por ejemplo metilo). En aun otras formas de realización, uno de R^{1g} y R^{2g} es hidrógeno, y el otro es metilo. r , por ejemplo, es 1 o 2. En algunas formas de realización, r es 1.

En conjunción con las formas de realización que se proveen precedentemente y más adelante, los ejemplos de los sustituyentes opcionales de G^{2d} incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, alquilo (por ejemplo metilo), halógeno (por ejemplo flúor, cloro), haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), $-OR^f$ (R^f es como se describe en el Resumen, por ejemplo, R^f es alquilo como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, metilo; haloalquilo como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, trifluorometilo; o fenilo opcionalmente sustituido,), $-S(O)_2R^e$ (R^e , por ejemplo, es C_1 - C_4 alquilo como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, metilo), G^d (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido), $N(R^f)_2$ (cada R^f , por ejemplo, es en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo), y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$ (por ejemplo CH_2 -fenilo). En algunas formas de realización, los sustituyentes opcionales de G^{2d} son alquilo (por ejemplo metilo), halógeno (por ejemplo flúor, cloro), haloalquilo (por ejemplo trifluorometilo), $-O$ (alquilo), o $-O$ (haloalquilo).

Se aprecia que la presente invención contempla compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) con combinaciones de las formas de realización

precedentes, incluyendo formas de realización particulares, más particulares y preferidas.

De manera acorde, un aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es fenilo sustituido con un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo fenilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, $N(H)_2$, $N(H)(alquilo)$, $N(alquil)_2$, $-OH$, y $O(alquil)$; y G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo. Los sustituyentes opcionales de G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido); y G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se

describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} . En algunas formas de realización, G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, dihidroindenilo opcionalmente sustituido, o tetrahidronaftalenilo opcionalmente sustituido). Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es G^{2d} donde G^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo imidazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido). Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Aun otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. En una forma de realización, G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. R^{1g} , R^{2g} , r , y los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se

describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es fenilo sustituido con un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, y el grupo fenilo además está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, $N(H)_2$, $N(H)(alquilo)$, $N(alquilo)_2$, $-OH$, y $O(alquilo)$; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. En una forma de realización, G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. R^{1g} , R^{2g} , r , y los sustituyentes opcionales de G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. En una forma de realización, G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. R^{1g} , R^{2g} , r , y los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido); y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. En una forma de realización, G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. R^{1g} , R^{2g} , r , y los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$. En una forma de realización, G^{2d} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. R^{1g} , R^{2g} , r , y los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} son como se describe en el Resumen y las formas de

realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido). Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , y r , son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , y r son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Otro aspecto hace referencia a un grupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) donde G^1 es piridinilo opcionalmente sustituido; y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde G^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, piridinilo opcionalmente sustituido). Los sustituyentes opcionales de G^1 y G^{2d} , R^{1g} , R^{2g} , y r son como se describe en el Resumen y las formas de realización precedentes.

Dentro de cada grupo de los compuestos descritos precedentemente, los ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es O o CH_2 .

Los ejemplos de otro subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es O.

Otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es CH_2 .

Aun otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i),

(I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es O, X^4 es $(CH_2)_m$, y X^5 es $(CH_2)_n$ donde m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

Aun otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es CH_2 , X^4 es una unión o $(CH_2)_m$, X^5 es $(CH_2)_n$, y m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

Aun otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 es O, uno de X^4 y X^5 es una unión, y el otro es $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$.

Aun otros ejemplos de un subgrupo de compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), y (I-ii) incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos donde X^3 , X^4 , y X^5 juntos son fórmula (a), (b), (c), (d), (e), o (f) donde q1 es 1, 2, 3, o 4.

Los ejemplos de compuestos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna:

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(2-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;

{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(dietilamino)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-2-ilciclobutil)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-3-ilciclobutil)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-4-ilciclobutil)metanol;
 [1-(1,1'-bifenil-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-bencilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 (S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 (S)-piridin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 (S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](3-metilpiridin-2-il)metanol;
 pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(2-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(3-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(4-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 pirimidin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 pirimidin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (R)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (S)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 (R)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;

[1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil](piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(3-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-metilfenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(4-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(3-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(4-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 [1-(1-feniletil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilbencil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 ácido 3-{3-[(5-fluoro-1-naftil)oxi]propil}-7-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-1-(2-morfolin-4-ilet)-1H-indol-2-carboxílico;
 piridin-2-il(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol;
 [1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil]metanol;
 [1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil]metanol;
 [4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 (4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol;
 [4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(3,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;

2-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;
 (Z)-1-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-N-hidroxi-1-(piridin-2-il)metanimina; y
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil](piridin-2-il)metanol.

Cuando hay centros asimétricos o quirales presentes, los compuestos de la presente pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “R” y “S” usados en la presente documentación son las configuraciones definidas en IUPAC, 1974, Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

Los diversos estereoisómeros de los compuestos de la presente y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de esta solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales pueden prepararse por medio de una síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas, a lo que siguen procedimientos de resolución bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Los ejemplos de estos métodos de resolución son (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o por cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del auxiliar; o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral.

Los compuestos de la presente pueden presentarse como isómeros

geométricos. Se contemplan los diversos isómeros geométricos y las mezclas de éstos obtenidas a partir de la disposición de los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono, un enlace doble carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico. A los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se les asigna la configuración Z o E, y a los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se les asigna la configuración cis o trans.

Los compuestos divulgados en la presente pueden exhibir el fenómeno de tautomería.

Por lo tanto, en las figuras de las fórmulas en esta memoria descriptiva pueden ilustrarse solamente una de las formas tautoméricas o estereoisoméricas posibles. Se debe comprender que la invención abarca a todas las formas tautoméricas o estereoisoméricas, y mezclas de las mismas, y no se la debe limitar a una cualquiera de las formas tautoméricas o estereoisoméricas que se utilizan en la nomenclatura de los compuestos o figuras de las fórmulas.

Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada con isótopos o en una forma enriquecida que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico más abundante en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radioactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro e yodo incluyen, pero en un sentido no limitativo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl e ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención.

En otra forma de realización, los compuestos marcados con isótopos contienen deuterio (^2H), tritio (^3H) o isótopos de ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos generales bien conocidos por los especialistas en el arte. Dichos compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente utilizando los

procedimientos divulgados en la sección de Ejemplos y Esquemas por sustitución de un reactivo marcado con isótopos de fácil acceso por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con un reactivo marcado con isótopos para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio por acción de un ácido deutérico, tal como D_2SO_4/D_2O . Además de lo anterior, los procedimientos e intermediarios relevantes se divulgan, por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones de PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los EE.UU. N°: 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. N°. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471, se divulgan procedimientos e intermediarios relevantes, dichos métodos se incorporan a la presente como referencia.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden usar como estándares para determinar la eficacia de los moduladores TRPV3 en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para conocer el destino metabólico *in vivo* de los compuestos por evaluación del mecanismo de acción y de la vía metabólica del compuesto progenitor no marcado con isótopos (Blake et al., *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y eficaces, ya sea porque el compuesto activo administrado *in vivo* al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research*, Vol. 14. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Además, las drogas que contienen isótopos no radioactivos, tales como las drogas deuteradas denominadas “drogas pesadas”, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades y condiciones relacionadas con la actividad TRPV3. El incremento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de cantidad de enriquecimiento incluyen entre aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, hasta aproximadamente 100% mol. Se ha efectuado y mantenido el reemplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal con un isótopo pesado durante un período de días a semanas en mamíferos, incluso en roedores y perros, observándose un mínimo de efectos adversos (Czajka D M y Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Se encontró que un reemplazo agudo de tanto como un 15%-23% en fluidos humanos con deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al., en “Dosimetry & Tratamiento Planning for Neutron Capture Therapy”, Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds., 1994; *Advanced Medical Publishing*, Madison Wis. Págs.125-134; *Diabetes Metab.*, 23:251 (1997)). 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. Pp, 125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

Una marcación estable con isótopos de una droga alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y solubilidad de lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula de droga si la sustitución isotópica afecta una región comprometida en una interacción de ligando-receptor. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con un isótopo estable son diferentes de las de aquellas no marcadas, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, toda unión que involucre al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que la misma unión entre el isótopo liviano y dicho átomo. Por lo tanto, la incorporación de un isótopo en un sitio de transformación

enzimática o del metabolismo va a demorar tales reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con relación al compuesto no isotópico.

c. Datos biológicos

(i) Métodos in vitro – Análisis del flujo del calcio

Se llevaron a cabo experimentos con el dispositivo FLIPR^{TETRA}®. El día previo al experimento, se removieron células HEK293 recombinantes en las que se expresaban de manera estable proteínas TRPV3 humanas o de ratón de frascos de cultivo de tejido. Luego se las colocó en un medio de cultivo, a razón de 20000 células/cavidad, en placas de análisis de poli-D-lisina con 384 cavidades con fondos transparentes y paredes negras Biocoat™ (de BD Biosciences, Bedford, MA), para lo cual se usó un dispositivo Multidrop® (de ThermoScientific, Waltham, MA). El día del experimento, se removió el medio de cultivo y se colocó el colorante FLIPR® Calcium-4 ($\lambda_{EX} = 470-495 \text{ nm}$, $\lambda_{EM} = 515-575 \text{ nm}$, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en cada cavidad, para lo cual también se usó el dispositivo Multidrop®. Las células fueron incubadas durante 90-120 minutos en la oscuridad. Los compuestos fueron disueltos en DMSO, de manera tal de preparar una solución madre 10 mM. Se determinó la intensidad de la fluorescencia y se la registró en una PC conectada. Se calculó el incremento máximo en la fluorescencia con relación al valor basal (en unidades de fluorescencia relativas) y se lo expresó como un porcentaje de la respuesta máxima que se obtuvo con 2-APB (borato de 2-aminoetoxildifenilo), en ausencia del compuesto. La concentración del 2-APB corresponde a su EC₈₀. Las IC₅₀ de los compuestos sobre la proteína TRPV3 humana se detallan en la tabla 1, donde “A” hace referencia a una IC₅₀ con un valor superior a 20 μM , “B” hace referencia a una IC₅₀ con un valor de entre 5,1 μM y 20 μM , “C” hace referencia a una IC₅₀ con un valor de entre 1,1 μM y 5 μM , “D” hace referencia a una IC₅₀ con un valor de entre 501 nM y 1000 nM y “E” hace referencia a una IC₅₀ con un valor de entre 50 nM y 500 nM.

Tabla 1

Ejemplo N°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo N°	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo N°	IC ₅₀ (μM)
1	C	27	D	53	C
2	E	28	E	54	B
3	D	29	C	55	B
4	E	30	C	56	C
5	B	31	C	57	B
6	E	32	B	58	C
7	B	33	B	59	C
8	E	34	B	60	B
9	C	35	B	61	B
10	C	36	B	62	B
11	E	37	D	63	B
12	E	38	E	64	C
13	D	39	D	65	C
14	B	40	B	66	C
15	E	41	B	67	C
16	B	42	C	68	C
17	C	43	E	69	C
18	D	44	B	70	B
19	B	45	C	71	C
20	B	46	B	72	C
21	B	47	C	73	C
22	B	48	B	74	E
23	D	49	C	75	D
24	C	50	C	76	D
25	C	51	B	77	D
26	E	52	C		

(ii) Datos *in vivo*:Animales

Se utilizaron ratas macho adulto Sprague-Dawley (250-300 g de peso corporal, Charles River Laboratories, Portage, MI). El protocolo experimental y la manipulación de los animales fueron aprobados por el *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC) en los Laboratorios Abbott. Para todos los procedimientos quirúrgicos, los animales se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano (4-5% para la inducción, 1-3% para el mantenimiento) y los sitios de incisión fueron esterilizados usando una solución de povidona-iodo 10% antes y después de las cirugías.

Modelo de dolor osteoartrítico de la articulación de la rodilla inducido por yodoacetato de sodio

La osteoartritis unilateral de la articulación de la rodilla se indujo en las ratas mediante una sola inyección intra-articular (i.a.) de yodoacetato de sodio (3 mg en 0,05 ml de salina isotónica estéril) en la cavidad de la articulación de la rodilla derecha bajo una anestesia ligera con isofluorano usando una aguja 26G. La dosis del yodoacetato de sodio (3 mg/inyección i.a.) se seleccionó en base a los resultados obtenidos de estudios preliminares en donde se observaba un comportamiento de dolor óptimo a esta dosis. La evaluación del comportamiento de dolor de la fuerza de prensión de los miembros traseros se efectuó registrando la fuerza compresora máxima ejercida sobre el montaje medidor en la pata posterior, en un sistema de medición de la fuerza de prensión disponible comercialmente (Columbus Instruments, Columbus, OH). Los datos de fuerza de prensión fueron convertidos a una fuerza compresora máxima acumulada de las extremidades posteriores (CF_{máx}) (gramo fuerza) / kg de peso corporal para cada animal. Los efectos analgésicos de los compuestos de prueba se determinaron 20 días después de la inyección i.a. de yodoacetato de sodio. El grupo de control de vehículo para cada compuesto evaluado se le asignó un 0% en tanto al grupo sin tratar de edad comparable se le asignó un 100% (normal). El % de efecto para

cada grupo de dosis fue expresado luego como el % de retorno a la normalidad en comparación con el grupo sin tratar. Los compuestos fueron administrados por vía intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.). La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de prueba se efectúa típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La evaluación de los efectos analgésicos de los compuestos de prueba se efectúa típicamente en cualquier momento entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 2 horas después de la administración i.p. La selección de los tiempos preferidos para medir los efectos analgésicos de los compuestos de prueba se basó en consideraciones sobre las características farmacocinéticas individuales de los compuestos de prueba en la rata. Se prefirieron los tiempos conocidos, o esperados, por proporcionar concentraciones mayores en plasma de los compuestos de prueba ante los que eran conocidos, o esperados, por proporcionar concentraciones menores.

Los compuestos evaluados mostraron un cambio estadísticamente significativo en la fuerza de prensión de los miembros posteriores versus un vehículo de salina a menos que 300 μ moles/kg aproximadamente en el modelo de dolor osteoartrítico inducido por yodoacetato de sodio después de administrar una sola dosis, por ejemplo, a menos que 50 micromoles/kg aproximadamente en el modelo de osteoartrítico dolor inducido por yodoacetato de sodio después de una sola dosis.

d. Métodos de uso de los compuestos

Con los datos en la tabla 1, puede demostrarse que los presentes compuestos son moduladores de los receptores TRPV3, por lo que son útiles para tratar aquellas enfermedades, aquellas afecciones o aquellos trastornos que son modulados por TRPV3. La relación entre el efecto terapéutico y la inhibición de TRPV3 fue descrita en WO2007/056124; Wissenbach, U., et al., *Biology of the cell* (2004), 96, 47-54; Nilius, B., et al., *Physiol. Rev.* (2007), 87, 165-217; Okuhara, D. Y., et al., *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2007), 11, 391-401; Hu, H. Z.,

et al., *Journal of Cellular Physiology* (2006), 208, 201-212.

Por lo tanto, una forma de realización está relacionada con un método con el que puede tratarse una enfermedad, una afección o un trastorno que es modulado por TRPV3 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con la invención, o de una sal, un solvato o una sal de un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable o sin él.

Las enfermedades, las afecciones o los trastornos que son modulados por TRPV3 incluyen, sin limitaciones, la migraña, la artralgia, el dolor cardíaco que surge como resultado de una isquemia en el miocardio, el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor nociceptivo, el dolor neuropático, el dolor postoperatorio, el dolor provocado por una neuralgia (por ejemplo, por una neuralgia post-herpética, por una neuralgia traumática, por una fibromialgia o por una neuralgia en el trigémino), el dolor provocado por una neuropatía diabética, el dolor dental, el dolor asociado al cáncer y las afecciones que están relacionadas con el dolor inflamatorio (por ejemplo, la artritis o la osteoartritis).

Las enfermedades, las afecciones o los trastornos que son modulados por TRPV3 incluyen, sin limitaciones, el dolor, tal como el dolor neuropático, el dolor nociceptivo, el dolor dental, el dolor asociado al VIH, el dolor cardíaco que surge como resultado de una isquemia en el miocardio, el dolor provocado por la migraña, la artralgia, las neuropatías, la neurodegeneración, la retinopatía, los trastornos neuróticos en la piel, los accidentes cerebrovasculares, la hipersensibilidad en la vejiga urinaria, la incontinencia urinaria, la vulvodinia, los trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad asociada al reflujo gastroesofágico, la enteritis, la ileítis, la úlcera estomacal-duodenal, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, las enfermedades inflamatorias, tales como la pancreatitis, los trastornos respiratorios, tales como la rinitis alérgica o no alérgica,

el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las irritaciones en la piel, en los ojos o en las membranas mucosas, la dermatitis, las afecciones asociadas al prurito, tales como el prurito urémico, la efervescencia, los espasmos musculares, la emesis, las disquinesias, la depresión, la enfermedad de Huntington, los déficits en la memoria, las restricciones en la función cerebral, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia, la artritis, la osteoartritis, la diabetes, la obesidad, la urticaria, la queratosis actínica, el queratocantoma, la alopecia, la enfermedad de Meniere, el tinnitus, la hiperacusia, los trastornos asociados a la ansiedad y la hiperplasia benigna de la próstata.

En una forma de realización, se proveen métodos con los que puede tratarse el dolor (por ejemplo, la migraña, el dolor inflamatorio, el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, el dolor nociceptivo, el dolor artrítico, el dolor osteoartrítico, el dolor postoperatorio, el dolor asociado al cáncer, el dolor en la porción baja de la espalda o el dolor en los ojos) en un sujeto que necesita dicho tratamiento (que puede ser un ser humano). Estos métodos comprenden administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto como los que se describen en la presente, o de una sal, un solvato o una sal de un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El método comprende además la administración del compuesto de la presente como una sola dosis. El método también comprende la administración repetida o crónica del compuesto de la presente sobre un período de días, semanas, meses o más tiempo. En determinadas formas de realización, el método comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de cualquiera de los compuestos que se describen en la presente, o de sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, en combinación con una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID), con otro analgésico (tal como el acetaminofeno o un opiáceo, por ejemplo, la morfina u otro opiáceo relacionado) o con una combinación de éstos.

En otra forma de realización, se provee un método para incrementar la efectividad o la potencia terapéutica de los compuestos que se describen en la presente, que está basado en una administración repetida o crónica durante un período de varios días, semanas o meses.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar, de manera tal de obtener una cantidad de los compuestos activos que sea eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada, para un paciente, una composición y un modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la severidad de la condición bajo tratamiento y la condición e historia clínica anterior del paciente bajo tratamiento. Sin embargo, es propio del conocimiento de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado. En el tratamiento de determinadas condiciones médicas, puede ser necesaria una administración repetida o crónica de los compuestos para lograr la respuesta terapéutica deseada. Una “administración repetida o crónica” se refiere a la administración de los compuestos diariamente (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) sobre un período de días, semanas, meses o más tiempo. En particular, se prevé que el tratamiento de condiciones crónicas dolorosas requiera de dicha administración repetida o crónica de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos pueden volver más eficaces con la administración repetida o crónica de modo tal que las dosis terapéuticamente eficaces con una administración repetida o crónica pueden ser menores que la dosis terapéuticamente eficaz de una sola administración.

Los compuestos también podrán administrarse a través de composiciones farmacéuticas que los comprendan, o bien a través de composición que comprendan sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de

éstos, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase “cantidad eficaz para el uso terapéutico” de un compuesto hace referencia a una cantidad del compuesto que es suficiente para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable que pueda aplicarse a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, ha de comprenderse que el uso diario total de los compuestos y las composiciones será decidido por el médico a cargo, dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosificación eficaz específico para el uso terapéutico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno que se desee tratar y la gravedad de dicho trastorno, la actividad del compuesto específico que ha de ser empleado, la composición específica que ha de ser empleada, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el cronograma de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico que ha de ser empleado, la duración del tratamiento, las drogas usadas en combinación con el compuesto específico que ha de ser empleado o de manera coincidente con dicho compuesto, y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, es propio del conocimiento de la técnica iniciar con dosis del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosificación hasta obtener el efecto deseado.

Los compuestos se pueden administrar solos, o en combinación con uno o más compuestos adicionales descritos en la presente, o en combinación (es decir co-administrar) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. A modo de ejemplo, uno o más compuestos, o sales, solvatos o sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden administrarse en combinación con uno o más analgésicos (tales como el acetaminofeno o un opiáceo, por ejemplo, la morfina u otro opiáceo relacionado), con una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID) o con combinaciones de éstos. Los ejemplos no limitativos de NSAID incluyen, pero en un sentido no limitativo,

aspirina, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac. En determinadas formas de realización, la droga anti-inflamatoria no esteroide (AINES) es ibuprofeno. Una terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, al paciente se le puede administrar uno o más compuestos de la presente y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, juntos en una sola composición de dosificación oral que tiene una relación fija de cada ingrediente activo, tal como una tableta o cápsula; o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, se puede administrar un compuesto y uno o más agentes farmacéuticos adicionales esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma concurrente) o separadamente en tiempos escalonados (por ejemplo, sucesivamente).

La dosis diaria total de los compuestos que puede administrársele a un ser humano o a otro animal puede variar entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y por ejemplo, puede hallarse en el rango de entre aproximadamente 0,03 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se lo desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para su administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades, o submúltiplos de éstas, hasta conformar la dosis diaria. Se comprenderá que la dosis diaria eficaz puede variar con la duración del tratamiento.

e. Composiciones farmacéuticas

En la presente también se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal, un solvato o una sal de un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, formulado en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal, un solvato o una sal de un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un analgésico (tal como el acetaminofeno o un opiáceo, por ejemplo, la morfina u otro opiáceo relacionado), con una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID) o con una combinación de éstos, formulado en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a los seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un atomizado oral o nasal. El término “por vía parenteral”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como, sin limitaciones, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, sin limitaciones, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como, sin limitaciones, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como, sin limitaciones, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como, sin limitaciones, aceite de maní, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de

sésamo, oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres, tales como, sin limitaciones, oleato de etilo y laurato de etilo; agar-agar; agentes amortiguadores de pH, tales como, sin limitaciones, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones amortiguadoras de pH al fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como, sin limitaciones, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio. De acuerdo con el juicio de quien realice la fórmula en la composición, también pueden haber presentes agentes colorantes, agentes de despegue, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas aceptables para uso farmacéutico así como polvos estériles para reconstituir y dar soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol etcétera), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas apropiadas de éstos. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula deseado en el caso de las dispersiones y por medio del uso de agentes tensioactivos.

Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de

sodio y semejantes. La absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable puede obtenerse mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de la droga, es deseable demorar la absorción de la droga desde una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Entonces, la velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción demorada de una droga administrada por vía parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o la dispersión de la droga en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la droga en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando esterilizando agentes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un vehículo inerte o un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes sólidos, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como

carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de éstos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, etcétera.

Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, de las grageas, de las cápsulas, de las píldoras y de los gránulos pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, éstos pueden contener agentes opacantes, y también pueden tener una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden hallarse en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados con anterioridad.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente

aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitan, y mezclas de éstos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen ésteres de sorbitol y de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de éstos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes apropiados o con vehículos tales como la manteca de cacao o el polietilenglicol, o con una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal, y que por lo tanto, se funda en el recto o en la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

Los presentes compuestos pueden también pueden administrarse en forma de liposomas. Según se sabe en el arte, los liposomas derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, aceptable para aplicaciones fisiológicas y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las formas de composiciones en

liposomas de la presente invención pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, etcétera. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq.*

Las formas de dosificación para la administración tópica incluyen polvos, atomizados, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con los preservantes, con los amortiguadores o con los propelentes que puedan ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones.

Los compuestos pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" equivale a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 *et seq.* Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos, o por separado, mediante la reacción de una función de base libre con un ácido orgánico apropiado. Las sales de adición ácida representativas incluyen, sin limitaciones, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato,

clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como, pero en un sentido no limitativo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de fenilalquilo como bromuro de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como, sin limitaciones, el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, las sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como, sin limitaciones, sales de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales de adición básica, incluyen

etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas y también solvatadas, que incluyen formas hidratadas, como por ejemplo hemi-hidratos. En general, para los propósitos de la invención, las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua y el etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas.

f. Síntesis general

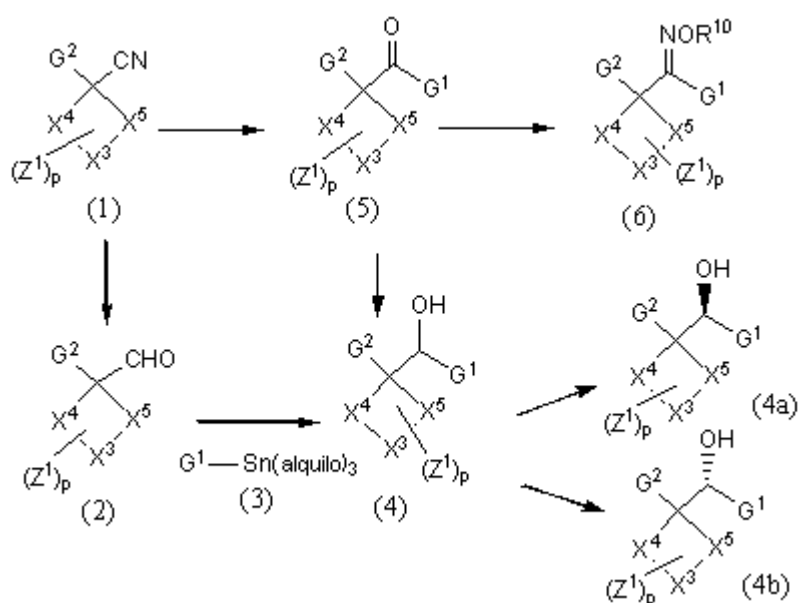
Los compuestos que se describen en la presente, ya sea si se preparan mediante procesos de síntesis o mediante procesos metabólicos, están comprendidos dentro del alcance de esta solicitud. La preparación de los compuestos mediante procesos metabólicos incluye los que tienen lugar en el cuerpo humano o de un animal (*in vivo*) o los procesos que tienen lugar *in vitro*.

Los compuestos se pueden preparar mediante una variedad de procesos bien conocidos para la preparación de los compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos que se describen en la presente, donde los grupos G^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , G^2 , G^{2d} , R^{10} , R^{1g} , R^a , R^b , u , p y Z^1 tienen los significados que se proveen en la sección del resumen, a menos que se indique lo contrario, pueden sintetizarse como se ilustra en los esquemas 1-5.

A continuación se detallan las abreviaturas que emplaron en las descripciones de los esquemas y de los ejemplos. DMSO representa dimetil sulfóxido, EtOAc representa acetato de etilo, HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HMDS representa hexametil disililazida, IPA representa isopropanol, MTBE representa éter metil ter-butílico, n-BuLi representa n-butil litio, prep-TLC representa cromatografía preparativa en capa gruesa, SFC cromatografía en fluido supercrítico y THF representa tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) donde u es 0 pueden prepararse sobre la base de los procedimientos generales que se ilustran en el esquema 1.

Esquema 1



La reducción de los nitrilos de fórmula (1) con un agente reductor tal como, sin limitaciones, el hidruro de diisobutilaluminio, a una temperatura de aproximadamente -78°C y en un solvente tal como, sin limitaciones, el diclorometano, da como resultado los aldehídos de fórmula (2). El tratamiento de los aldehídos (2) con un trialquilestanilo de fórmula (3), en presencia de *n*-butil litio y en un solvente tal como, sin limitaciones, el tetrahidrofurano, da como resultado los alcoholes de fórmula (4). La reacción generalmente se lleva a cabo a una temperatura baja, tal como a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente -100°C .

Como alternativa, los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse a partir de los nitrilos de fórmula (1), para lo cual puede recurrirse a (a) un tratamiento con un bromuro de fórmula $\text{G}^1\text{-Br}$, en presencia de *n*-butil litio y a una temperatura de aproximadamente -78°C , seguido por (b) el tratamiento del intermediario del paso (a) con ácido sulfúrico a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C , de manera tal de obtener las cetonas fórmula (5), a lo que sigue la reducción de las cetonas con un agente reductor tal como, sin limitaciones, el borohidruro de sodio, aproximadamente a la temperatura del ambiente, en solvente tal como, sin limitaciones, el metanol.

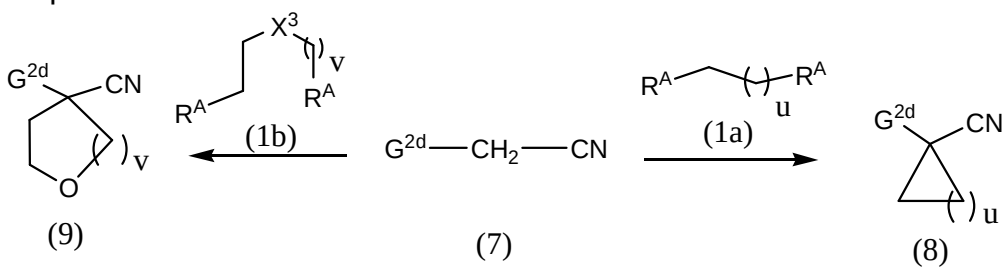
Los alcoholes quirales de las fórmulas (4a) y (4b) pueden obtenerse separando los enantiómeros en columnas quirales o sometiendo las cetonas de

fórmula (5) a una reducción quiral, por ejemplo, (5) en presencia de un agente quiral tal como, sin limitaciones, el (S,S)-N-(p-touenosulfonil)-1,2-difeniletanediamina(cloro)(p-cumeno)rutenio (II), y una fuente de hidrógeno tal como, sin limitaciones, el ácido fórmico, el formato de amonio o el hidrógeno gaseoso.

Las oximas de fórmula (6) pueden prepararse tratando las cetonas (5) con compuestos de fórmula H_2NOR^{10} , sobre la base de una reacción que se lleva a cabo bajo condiciones que han de resultar conocidas para aquellos versados en la técnica.

Los nitrilos de fórmula (1) pueden adquirirse o pueden prepararse sobre la base de procedimientos generales conocidos en la técnica, tales como los que se ilustran en el esquema 2:

Esquema 2

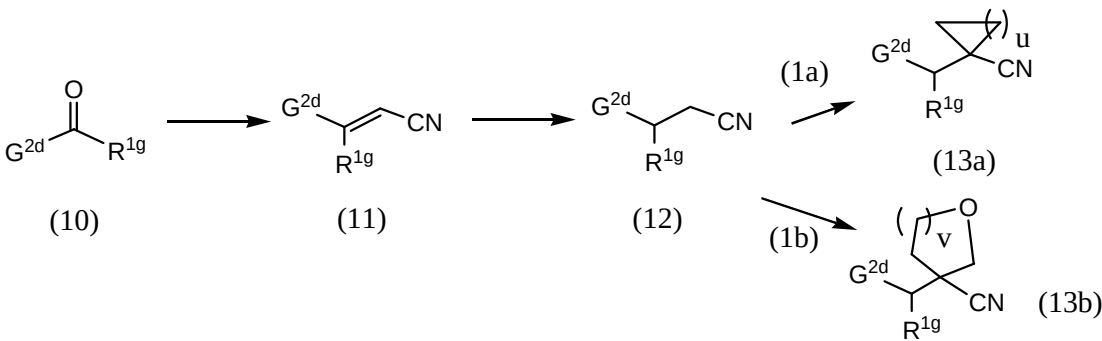


Los nitrilos de fórmula (7) pueden tratarse con los compuestos de fórmula (1a), donde u es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o con los compuestos de fórmula (1b), donde v es 1 ó 2, donde los R^A en las fórmulas (1a) y (1b) pueden ser idénticos o diferentes e y es cloro, bromo, mesilato o tosilato, de manera tal de obtener los nitrilos de fórmula (8) o (9), respectivamente. La reacción generalmente se lleva a cabo en presencia de una base, tal como, sin limitaciones, el hidruro de sodio, en un solvente aprótico tal como, sin limitaciones, el DMSO, a una temperatura que varía entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, típicamente a una temperatura cercana a la temperatura ambiente. Como alternativa, la conversión puede ponerse en práctica con diisopropil amida de litio como base, a una temperatura de aproximadamente -78°C.

En el esquema 3 se ilustran otros métodos de síntesis con los que pueden

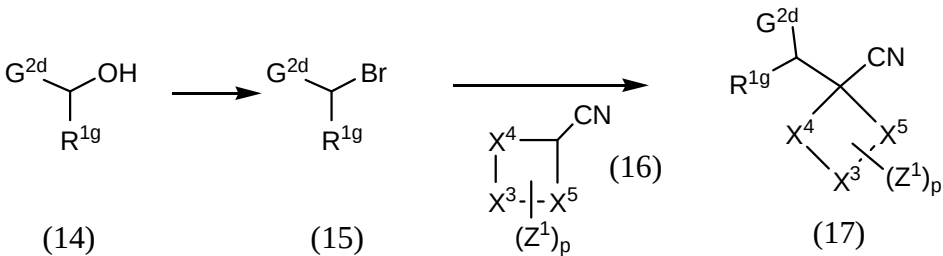
prepararse los nitrilos intermediarios que se usaron en el esquema1.

Esquema 3



La reacción de las cetonas de fórmula (10) con cianometilfosfonato de dietilo, en presencia de una base tal como, sin limitaciones, el hidruro de sodio, aproximadamente a la temperatura del ambiente, da como resultado los alquenos de fórmula (11). La reducción de los alquenos para obtener los compuestos de fórmula (12) puede llevarse a cabo sobre la base de una hidrogenación, en presencia de un catalizador de Pd/C. Como alternativa, la reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor tal como, sin limitaciones, el borohidruro de sodio, en metanol, aproximadamente a la temperatura del ambiente. El tratamiento de los compuestos de fórmula (12) con (1a) o con (1b), bajo condiciones como las que se describieron para el esquema 1, da como resultado el intermediario de nitrilo de fórmula (13a) o (13b), respectivamente.

Esquema 4

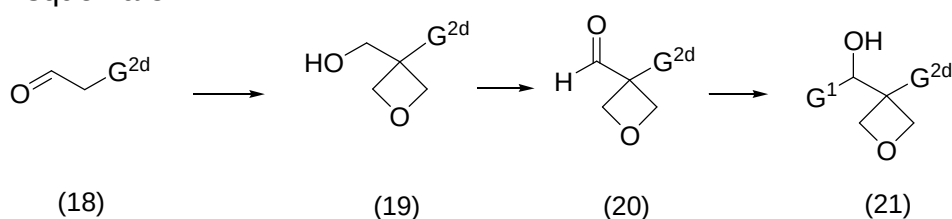


Los nitrilos de fórmula (17) pueden prepararse a partir de los alcoholes de fórmula (14), a través de reacciones de dos pasos. Primero, los alcoholes se tratan con tribromofosfina, aproximadamente a la temperatura del ambiente, a lo que sigue la reacción de los bromuros de fórmula (15) que se obtienen con nitrilos de fórmula (16), en presencia de diisopropil amida de litio y a una temperatura de

aproximadamente -78°C.

Los compuestos de fórmula (I) donde u es 0, X^1 es OH, X^2 es hidrógeno, X^3 es O, X^4 y X^5 son CH_2 , y G^2 es G^{2d} pueden prepararse sobre la base del procedimiento general que se ilustra en el esquema 5.

Esquema 5



Los aldehídos de fórmula (18) pueden tratarse con paraformaldehído e hidróxido de calcio para obtener los alcoholes oxenatílicos de fórmula (19). Si se somete (19) a una oxidación de Swern, pueden obtenerse los aldehídos de fórmula (20). El tratamiento de (20) con bromuros de fórmula $G^1\text{-Br}$, en presencia de n-butil litio, da como resultado los compuestos de fórmula (21).

Ha de apreciarse que los esquemas de síntesis y los ejemplos específicos que se ilustran en la sección de ejemplos se proveen con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitativos del alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes de los métodos de síntesis y los ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada paso individual pueden variar dependiendo de los reactivos que se empleen en particular y de los sustituyentes presentes en los reactivos que se usen. A menos que se indique lo contrario, aquellos versados en la técnica han de poder seleccionar fácilmente los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen en la sección de ejemplos. Las reacciones pueden llevarse a cabo de manera convencional, por ejemplo, eliminando el solvente del residuo y realizando una purificación adicional, de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, sin limitaciones, la cristalización, la destilación, la extracción, la tritución y la

cromatografía. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida y los reactivos se hallan disponibles comercialmente o pueden ser preparados por aquellos versados en la técnica a partir de materiales disponibles, usando los métodos que se describen en la literatura química.

El alcance de la invención incluye los experimentos de rutina, que incluyen la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, de los reactivos y de la secuencia de la vía de síntesis, la protección de toda funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto apropiado en la secuencia de la reacción del método. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger distintos sustituyentes usando dichos grupos protectores apropiados, así como los métodos para desprotegerlos, son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, y pueden hallarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo usando métodos análogos a los que se detallan en los esquemas de síntesis descritos con anterioridad y en los ejemplos específicos.

De no hallarse disponibles comercialmente, los materiales de partida pueden prepararse con procedimientos que pueden seleccionarse entre procedimientos convencionales de química orgánica, procedimientos análogos a procedimientos conocidos para sintetizar compuestos similares desde el punto de vista estructural o procedimientos análogos a los que se representan en los esquemas descritos con anterioridad o a los procedimientos que se describen en la sección de síntesis de los ejemplos.

Cuando es necesaria una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos que se describen en la presente documentación con un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de un paso de

reacción apropiado), o por medio de la resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o de uno de sus intermediarios, usando un procedimiento convencional (tal como la separación cromatográfica, la recristalización o la resolución enzimática).

De manera similar, cuando es necesario un isómero geométrico puro de un compuesto de la invención, puede obtenerse llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores, usando un isómero geométrico puro como material de partida o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos o intermediarios del compuesto, de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como la separación cromatográfica.

EJEMPLOS

En general, las determinaciones de LCMS se llevaron a cabo en un sistema Agilent 1200 HPLC/6100 SQ, bajo las condiciones que se detallan a continuación: la fase móvil A comprendió agua con 0,05% de TFA, la fase móvil B comprendió acetonitrilo con 0,05% de TFA, el gradiente de las fases fue desde 5% hasta 95% en 1,3 minutos, la velocidad del flujo fue de 1,6 ml/minuto, se empleó una columna XBridge, la duración fue de 2,5 minutos y la temperatura del horno fue de 50°C.

Ejemplo 1

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 1A

1-(2-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

Se agregó hidruro de sodio (0,317 g, 13,2 mmol) lentamente a DMSO (40 mL) a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo (0,702 g, 6,0 mmol) y 1, 3-dibromopropano (1,206 g, 6,0 mmol) en éter dietílico (20 mL) durante 30 min a < 30 °C. Se agregaron otros 10 mL de DMSO para facilitar la agitación. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se

diluyó con 25 mL de éter y 15 mL de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. Después de secar (Na_2SO_4), filtrar y concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=10:1) para dar el Ejemplo 1A (0,5 g, 3,18 mmol, 53 % de rendimiento). LC-MS: m/z 176 (M+H).

Ejemplo 1B

(1-(2-fluorofenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

A una solución de 2-bromopiridina (0,474 g, 3,0 mmol) en THF seco se agregó n-BuLi (1,2 mL, 2,5 M solución en n-hexano) a -78°C . Luego de agitar durante 15 minutos, se agregó la solución del Ejemplo 1A (0,35 g, 2 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min y se agregaron 2 mL de solución de H_2SO_4 1 M lentamente. La mezcla se calentó a $50^\circ - 60^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Después de la concentración al vacío, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=10:1) para dar el Ejemplo 1B deseado (0,33 g, 1,29 mol, 64,7% de rendimiento). LC-MS: m/z 256 (M+H).

Ejemplo 1C

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

A una solución del Ejemplo 1B (0,1 g, 0,392 mmol) en metanol se agregó NaBH_4 (0,045 g, 1,176 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de la eliminación del solvente, el pH se ajustó a 7-8 mediante la adición de HCl 1 N y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Después de la concentración al vacío el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc=10: 1) para dar el Ejemplo 1C (43,1 mg, 0,168mmol, 42,8% de rendimiento). LC-MS: m/z 258

(M+H) ; ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,37 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 1H), 5,55 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 4,93 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H).

Ejemplo 2

[1-(3-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 2A

1-(3-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 176 (M+H).

Ejemplo 2B

(1-(3-fluorofenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 2A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 256 (M+H).

Ejemplo 2C

[1-(3-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 2B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 258 (M+H) ; ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,40 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 5,60 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 4,90 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 3

[1-(4-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 3A

1-(4-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 176 (M+H).

Ejemplo 3B

(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 3A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 256 (M+H).

Ejemplo 3C

[1-(4-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 3B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 258 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,40 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,52-8,48 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 2H), 6,68 (d, J=8Hz, 1H), 5,55 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,90 (d, J=4,8Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H).

Ejemplo 4

[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 4A

1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3,4-difluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 194 (M+H).

Ejemplo 4B

(1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 4A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 274 (M+H).

Ejemplo 4C

[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 4B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 276 (M+H); ^1H -RMN(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,41 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,63 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,66 (d, J=4,4Hz, 1H), 4,96 (d, J=4,8Hz, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 5

piridin-2-il{1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 5A

1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 226 (M+H).

Ejemplo 5B

piridin-2-il(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 5A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 306 (M+H).

Ejemplo 5C

piridin-2-il{1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 5B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 308(M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CD_3OD): δ ppm 8,28-8,27 (m, 1H), 7,66-7,47 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,80-6,79 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,53-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 6

piridin-2-il{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 6A

1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetónitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetónitrilo. LC-MS: m/z 226 (M+H).

Ejemplo 6B

piridin-2-il(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 6A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 306 (M+H).

Ejemplo 6C

piridin-2-il{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 6B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 308 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,42-8,41 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,09-7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,63 (d, J=8Hz, 1H), 5,68 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,96 (d, J=4,8Hz, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 7

[1-(2-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 7A

1-o-tolilciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-o-tolilacetónitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetónitrilo. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Ejemplo 7B

piridin-2-il(1-o-tolilciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 7A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

Ejemplo 7C

[1-(2-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 7B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CD_3OD): δ ppm 8,40 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,74-6,72 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,73-

2,67 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 2H), 1,80-1,75 (s, 3H).

Ejemplo 8

[1-(3-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 8A

1-m-tolilciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando m-tolilacetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Ejemplo 8B

piridin-2-il(1-m-tolilciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 8A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

Ejemplo 8C

[1-(3-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 8B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,40 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,69 (d, J=4,4Hz, 1H), 6,58-6,32 (m, 2H), 5,42 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,86 (d, J=4,8Hz, 1H), 2,71-2,51 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).

Ejemplo 9

[1-(4-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 9A

1-p-tolilciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando p-tolilacetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Ejemplo 9B

piridin-2-il(1-p-tolilciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 9A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 252 (M+H).

Ejemplo 9C

[1-(4-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol C

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 9B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 254 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,40 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,71-6,65 (m, 3H), 5,42 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,86 (d, J=4,8Hz, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 10

piridin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 10A

1-(2-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 242 (M+H).

Ejemplo 10B

piridin-2-il(1-(2-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 10A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 322 (M+H).

Ejemplo 10C

piridin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 10B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CD_3OD): δ ppm 8,26 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,70 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 11

piridin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 11A

1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 242 (M+H).

Ejemplo 11B

piridin-2-il(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 11A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 322

(M+H).

Ejemplo 11C

piridin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 11B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CDCl_3): δ pm 8,34 (d, J=4,8,Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,99-6,97(m, 1H), 6,90 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,67(d, J=8Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,51(s, 1H), 2,74-2,65(m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 12

piridin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 12A

1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 242 (M+H).

Ejemplo 12B

piridin-2-il(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 12A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 322 (M+H).

Ejemplo 12C

piridin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 12B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 324 (M+H) ; ^1H -RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,32 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,85 (d, J=8Hz, 2H), 6,86-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, J=8Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 13

{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 13A

1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 294 (M+H).

Ejemplo 13B

(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 13A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 374 (M+H).

Ejemplo 13C

{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 13B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 376 (M+H) ; ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,28-8,27 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 3H), 6,96-6,94 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H) 1,95-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 14

{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 14A

1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 244 (M+H)

Ejemplo 14B

(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 14A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H)

Ejemplo 14C

{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 14B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H) ; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 191-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 15

{1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 15A

1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 244 (M+H).

Ejemplo 15B

(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 15A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H).

Ejemplo 15C

{1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 15B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,32-8,31 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,88-6,84 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H) 1,91-1,82 (m, 1H).

Ejemplo 16

{1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 16A

1-(4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 236 (M+H).

Ejemplo 16B

(1-(4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 16A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 316 (M+H).

Ejemplo 16C

{1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 16B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 318 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,31 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,71 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,85-6,83 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H).

Ejemplo 17

{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 17A

1-(3,4-bis(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 244 (M+H).

Ejemplo 17B

(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 17A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 324 (M+H).

Ejemplo 17C

{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 17B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 326 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,34-8,33 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 18

{1-[4-(dietilamino)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 18A

1-(4-(dietilamino)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-(dietilamino)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 229 (M+H).

Ejemplo 18B

(1-(4-(dietilamino)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 18A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 309 (M+H).

Ejemplo 18C

{1-[4-(dietilamino)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 18B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 311 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,63 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H).

Ejemplo 19

piridin-2-il(1-piridin-2-ilciclobutil)metanol

Ejemplo 19A

1-(piridin-2-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(piridin-2-il)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Ejemplo 19B

piridin-2-il(1-(piridin-2-il)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 19A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Ejemplo 19C

piridin-2-il(1-piridin-2-ilciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 19B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,54-8,45 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 20

piridin-2-il(1-piridin-3-ilciclobutil)metanol

Ejemplo 20A

1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(piridin-3-il)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Ejemplo 20B

piridin-2-il(1-(piridin-3-il)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 20A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Ejemplo 20C

piridin-2-il(1-piridin-3-ilciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 20B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,44-8,42 (m, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 21

piridin-2-il(1-piridin-4-ilciclobutil)metanol

Ejemplo 21A

1-(piridin-4-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(piridin-4-il)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 159 (M+H).

Ejemplo 21B

piridin-2-il(1-(piridin-4-il)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 21A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 239 (M+H).

Ejemplo 21C

piridin-2-il(1-piridin-4-ilciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 21B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 241 (M+H) ; ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,44-8,42 (m, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 22

[1-(1,1'-bifenil-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 22A

1-(bifenil-4-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(bifenil-4-il)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 256 (M+Na).

Ejemplo 22B

(1-(bifenil-4-il)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 22A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 314 (M+H).

1245319 Ejemplo 22C Meiling Sun

[1-(1,1'-bifenil-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 22B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 316 (M+H) ; ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,39-8,37 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 5H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 23

[1-(3-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 23A

1-(3-fenoxifenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-fenoxifenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 272 (M+Na).

Ejemplo 23B

(1-(3-fenoxifenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 23A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 330 (M+H).

Ejemplo 23C

[1-(3-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 23B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 332 (M+H) ; ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,35-8,34 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H),

7,43-7,39 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,86 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,78 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 6,70-6,64 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H).

Ejemplo 24

[1-(4-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 24A

1-(4-fenoxifenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-fenoxifenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 250 ($M+H$).

Ejemplo 24B

(1-(4-fenoxifenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 24A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 330 ($M+H$).

Ejemplo 24C

[1-(4-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 24B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 332 ($M+H$); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,38-8,37 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,82 (s, 4H), 6,67 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 25

[1-(4-bencilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 25A

1-(4-bencilfenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-bencilfenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. LC-MS: m/z 248 (M+H).

Ejemplo 25B

(1-(4-bencilfenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 25A en lugar del Ejemplo 1A. LC-MS: m/z 328 (M+H).

Ejemplo 25C

[1-(4-bencilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C, utilizando el Ejemplo 25B en lugar del Ejemplo 1B. LC-MS: m/z 330 (M+H); ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,37 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,79 (d, $J=8\text{Hz}$ 2H), 6,56 (d, $J=7,6\text{Hz}$ 1H), 4,86 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,75-2,74 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H).

Ejemplo 26

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 26A

(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando 1-(3,4-diclorofenil)ciclobutancarbonitrilo en lugar del Ejemplo 1A. MS (DCI⁺) M/Z 307 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,58 (dt, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 1,78-2,01 (m, 2H).

Ejemplo 26B

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El Ejemplo 26A (3,44 g, 11,23 mmol) y ácido fórmico (1,853 ml, 48,3 mmol) se enfriaron en un baño de hielo y se agregó trietilamina (3,91 ml, 28,1 mmol). La suspensión blanca se calentó a temperatura ambiente y se agregó (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletanediamina(cloro)(p-cumen)rutenio (II) (0,072 g, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C. Luego de 15 horas, el análisis por LCMS mostró una conversión prácticamente completa. Después de 18 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano y NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo 2 x con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 0-75%) para dar el compuesto del título (3,378 g, 10,96 mmol, 98 % de rendimiento). El análisis por HPLC quiral (IPA 2% /hexanos isocrático, 0,7 mL/min, columna OJ-H, minoritario = 11,8 min, mayoritario = 13,1 min) mostró 96% ee en favor del compuesto del título. MS (DCI⁺) M/Z 308 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,42 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,62-2,82 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H). [α]_D = -57,4° (c=0,50 CH₃OH).

Ejemplo 27

(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 27A

1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 27B

(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 27A en lugar del Ejemplo 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) □ ppm 8,37 (ddd, J = 4,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,91-8,02 (m, 2H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 3,03-3,13 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 27C

(S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26B, utilizando el Ejemplo 27B en lugar del Ejemplo 26A. El análisis por HPLC quiral (IPA 2%/hexanos, columna OD-H) mostró 76% ee en favor del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 326 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9, 1H), 7,60 (td, J = 7,7, 1,8, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,1, 1H), 7,12 – 6,89 (m, 2H), 5,67 (d, J = 4,9, 1H), 4,97 (d, J = 4,8, 1H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,40 – 2,13 (m, 2H), 1,94 – 1,62 (m, 2H). [α]_D = -20,45° (c=0,25 CH₃OH).

Ejemplo 28

(S)-piridin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 28A

1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 28B

piridin-2-il(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 28A en lugar del Ejemplo 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80-7,81 (bs, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 2,61-2,84 (m, 4H), 2,29 (s, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H).

Ejemplo 28C

(S)-piridin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26B, utilizando el Ejemplo 28B en lugar del Ejemplo 26A. El análisis por HPLC quiral (IPA 2%/hexanos isocrático, 0,7 mL/min, columna OJ-H, minoritario = 9,6 min, mayoritario = 10,9 min) mostró 97% ee en favor del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,67-2,86 (m, 2H), 2,12-2,27 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H). [α]_D = -47,21° (c=1,0 CH₃OH).

Ejemplo 29

(S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 29A

1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A, utilizando 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo. MS (DCI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 11,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 4H), 2,24-2,34 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H).

Ejemplo 29B

(1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando el Ejemplo 29A en lugar del Ejemplo 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 324. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,54 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 21,5, 5,6 Hz, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 1,78-2,01 (m, 2H).

Ejemplo 29C

(S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26B, utilizando el Ejemplo 29B en lugar del Ejemplo 26A. El análisis por HPLC quiral (IPA 2%/hexanos isocrático, 0,7 mL/min, columna OJ-H) mostró 97% ee en favor del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 326 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,42 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 3H), 5,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 2H), 1,69-1,91 (m, 2H). [α]_D = -29,47° (c=0,21 CH₃OH).

Ejemplo 30

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](3-metilpiridin-2-il)metanol

Ejemplo 30A

(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)(3-metilpiridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B, utilizando 1-(3,4-diclorofenil)ciclobutancarbonitrilo en lugar del Ejemplo 1A y utilizando 2-bromo-3-metilpiridina en lugar de 2-bromo-piridina. MS (DCI/NH₃) m/z 320 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,34-8,37 (m, 1H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 7,1, 3,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 21,1, 7,4 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,79-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 30B

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](3-metilpiridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26B, utilizando el Ejemplo 30A en lugar del Ejemplo 26A. El análisis por HPLC quiral (IPA 2%/hexanos isocrático, 0,7 mL/min, columna OJ-H, mostró 96% ee en favor del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 322 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,35 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,21-5,24 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 2,72-2,94 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,79-1,96 (m, 1H), 1,75 (s, 4H). [α]_D = -23,50° (c=0,50 CH₃OH).

Ejemplo 31

pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 31A

1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutancarbonitrilo

A hidruro de sodio (4,4 g, 110mmol) se agregó lentamente DMSO (100 mL)

a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Una solución de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (10,05 g, 50 mmol) y 1,3-dibromopropano (11,0 g, 55 mmol) en éter dietílico (50 ml) se agregó durante 30 min a ≤ 30 °C. Hacia el final de la adición, la mezcla se tornó una suspensión muy espesa color violeta que no pudo agitarse. Se agregaron otros 50 mL de DMSO. Luego de agitar durante 75 min a temperatura ambiente, la reacción se consideró completa según LCMS. La mezcla de la reacción se diluyó con 25 mL de isopropanol y 15 mL de agua, y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. (10,85 g de rendimiento 90%).

Ejemplo 31B

1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbaldehído

A una solución del Ejemplo 31A (4,82 g, 0,02 mol) en diclorometano seco (100 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de argón se agregó hidruro de diisobutilaluminio (24 mL, solución en tolueno 1M). La mezcla de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego se detuvo mediante la adición por goteo de tartrato de sodio y potasio (solución en agua 10%). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó enérgicamente durante 40 minutos y luego se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo 100% a éter de petróleo: acetato de etilo =50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso (2,7 g, rendimiento 55,3%). LC-MS: m/z ($M+H$)⁺ 245.

Ejemplo 31C

pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

A una solución de n-butilitio (0,48 mL, 1,2 mmol, 2,5 M en hexanos) se agregó 2-(tributilestanil)pirimidina (369 mg, 1,0 mmol) en THF (6,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -95 °C ~ -100 °C. Luego de 45 minutos, se agregó el Ejemplo 31B (244 mg, 1,0 mmol) a -95 °C, y la mezcla resultante se agitó durante otros 30 min y luego se calentó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL), se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : acetato de etilo =15:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento 9,26%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,58 (d, J=8Hz, 2H), 7,17 (t, J=4Hz, 1H), 6,95 (d, J=8Hz, 2H), 6,81 (d, J=8Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,53 (br, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H). LC-MS: m/z (M+H)⁺ 325,1.

Ejemplo 32

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

Ejemplo 32A

1-(2-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 32B

1-(2-fluorofenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 32A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 32C

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 32B en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,59 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7,17 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259,1.

Ejemplo 33

[1-(3-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

Ejemplo 33A

1-(3-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(3-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 33B

1-(3-fluorofenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 33A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 33C

[1-(3-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 33B en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,55 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7,12 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,56 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,46 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259,1.

Ejemplo 34

[1-(4-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

Ejemplo 34A

1-(4-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(4-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 34B

1-(4-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 34A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 34C

[1-(4-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 34B en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,55 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7,11 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6,79-6,70 (m, 4H), 5,19 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H). LC-MS: m/z ($M+H$) $^+$ 259,1.

Ejemplo 35

[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

Ejemplo 35A

1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(3,4-difluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-

(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 35B

1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 35A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 35C

[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 35B en lugar del Ejemplo 31B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,57 (d, J=4Hz, 2H), 7,14 (t, J=4Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H). LC-MS: m/z (M+H)⁺ 277,1.

Ejemplo 36

pirimidin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 36A

1-(2-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 36B

1-(2-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 36A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 36C

pirimidin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 36B en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,57 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325,1.

Ejemplo 37

pirimidin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 37A

1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo.

Ejemplo 37B

1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 37A en lugar del Ejemplo 31A.

Ejemplo 37C

pirimidin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 37B en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H). LC-MS: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 325,1.

Ejemplo 38

[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

Ejemplo 38A

1-(3,4-diclorofenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando 1-(3,4-diclorofenil)ciclobutancarbonitrilo en lugar del Ejemplo 31A. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm 9,65 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=8,3,2,1$ Hz, 1H), 2,61-2,71 (m, 2H), 2,45-2,16 (m, 2H), 1,79-2,01 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z (M+H) $^+$ 230.

Ejemplo 38B

[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 38A en lugar del Ejemplo 31B. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm 8,66-8,69 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 4,88-4,91 (m, 1H), 2,68-2,93 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) m/z (M+H) $^+$ 309.

Ejemplo 39

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

La separación quiral del Ejemplo 38B usando cromatografía SFC con columna Chiralcel AD con metanol/ CO_2 5% con dietilamina 0,1% dio el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se estableció por análisis de rayos X. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$ ppm 8,66-8,69 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,74-2,92 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,64-1,79 (m, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/z (M+H) $^+$ 309. $[\alpha]_D = -23,2^\circ$ ($c=0,415$ CH_3OH).

Ejemplo 40

(R)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol

La separación quiral del Ejemplo 38B usando cromatografía SFC con columna Chiralcel AD con MeOH/CO₂ 5% con dietilamina 0,1% dio el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 2H), 1,23-2,00 (m, 5H). MS (DCI/NH₃) *m/z* (M+H)⁺ 309. [α]_D = +27,5° (c=0,455 CH₃OH).

Ejemplo 41

(S)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

Ejemplo 41A

1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31A, utilizando 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 7,80-7,81 (bs, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 2,61-2,84 (m, 4H), 2,29 (s, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) *m/z* (M+H)⁺ 226.

Ejemplo 41B

1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutancarbaldehído

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31B, utilizando el Ejemplo 41A en lugar del Ejemplo 31A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 9,64 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,26-2,46 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) *m/z* (M+H)⁺ 229.

Ejemplo 41C

pirimidin-2-il(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31C, utilizando el Ejemplo 41B en lugar del Ejemplo 31B. Este material racémico se usó directamente para la separación quiral.

Ejemplo 41D

(S)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

La separación quiral del Ejemplo 41C usando columna SFC y Chiralcel AD-H con metanol/CO₂ 100psi 0-5 % dio el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,63-8,66 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 5,12-5,15 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 2,79-2,99 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,64-1,94 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z (M+H)⁺ 309. [α]_D= -35,42 (c=0,35 CH₃OH).

Ejemplo 42

(R)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol

La separación quiral del Ejemplo 41C usando columna SFC y Chiralcel AD-H con metanol/ CO₂ 100psi 0-5 dio el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 8,63-8,66 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,34 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 5,12-5,15 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z (M+H)⁺309. [α]_D= +36,71(c=0,30 CH₃OH).

Ejemplo 43

[1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil](piridin-2-il)metano

Una solución de 2-bromopiridina (0,574 ml, 5,90 mmol) y THF (10 ml) se enfrió a < -70 °C y se agregó N-hexillitio (2,57 ml, 5,90 mmol) por goteo, manteniendo la temperatura interna ≤ -70 °C. Luego de 10 min, se agregó 1-(3,4-diclorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (1,00 g, 3,93 mmol). Luego de 15 min, el

análisis por LCMS mostró una conversión completa a dos picos. Se agregó H_2SO_4 2N (10 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 15 min, se enfrió, se diluyó con MTBE (50 mL) y agua (50 mL), y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró, y se purificó usando SFC (EtOAc/hexanos 0-20%) para dar el compuesto del título impuro (767 mg, 2,295 mmol, 58,3 % de rendimiento). Este material crudo se disolvió en MeOH (2,2 mL), se enfrió a < 5 °C, y se agregó borhidruro de sodio (12,56 mg, 0,332 mmol). Luego de la adición, el análisis por LCMS mostró una conversión completa. Se agregó HCl 2N (50 mL) y la mezcla se extrajo con MTBE (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), y la capa acuosa se basificó con NaOH 2N (60 mL), y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2). La fase en diclorometano layer se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (48 mg, 0,143 mmol, 43,0 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,62-2,82 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H). MS (DCI+) M/Z (M+H)+336.

Ejemplo 44

{1-[1-(3-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 44A

1-(1-bromoetil)-3-clorobenceno

A una solución de 1-(3-clorofenil)etanol (0,2 g, 1,28 mmol) en éter dietílico (10 mL) a 0 °C se agregó tribromofosfina (0,38 g, 1,41 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego se diluyó con éter (10 mL). Después de detenerse con agua (10 mL), la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo para dar el compuesto del título como un aceite (0,16 g, rendimiento 57,1%).

Ejemplo 44B

1-(1-(3-clorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

Se agregó n-BuLi (4,7 mL, 11,8 mmol, 2,5 M en hexano) a una solución de diisopropilamina (1,13 g, 11,2 mmol) en THF (20 mL) a -78°C. Luego de agitar durante 5 min, se agregó ciclobutancarbonitrilo puro (0,8 g, 9,87 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se agregó una solución del Ejemplo 44A (2,6 g, 11,8 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (40 mL). El solvente se evaporó y el residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: m/z 220 (M+H).

Ejemplo 44C

(1-(3-clorobencil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

A una solución de 2-bromopiridina (1,1 g, 6,85 mmol) se agregó n-BuLi (2,7 mL, 6,85 mmol 2,5M en hexano) a -78°C. Luego de agitar durante 15 min, se agregó una solución del Ejemplo 44B (1,0 g, 4,57 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. y luego se agregaron lentamente 9,1 mL de H₂SO₄ 1 M. La mezcla luego se calentó a 50°C y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: m/z 300(M+H).

Ejemplo 44D

{1-[1-(3-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

A una solución del Ejemplo 44C (0,5 g, 1,67 mmol) en 20 mL de metanol se

agregó NaBH_4 (0,076 g, 2 mmol) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 7:1) para dar el compuesto del título (0,35 g, rendimiento total 23,6%). ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ =8,58 (d, J =2,0Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 6H), 4,78 (s, 1H), 4,16 (brs, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,17-1,80 (m, 4H), 1,36 (d, J =6,0Hz, 3H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H). LC-MS: m/z 302(M+H).

Ejemplo 45

{1-[1-(2-metilfenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 45A

1-(1-bromoetil)-2-metilbenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-o-toliletanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 45B

1-(1-o-toliletil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 45A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 200(M+H).

Ejemplo 45C

piridin-2-il(1-(1-o-toliletil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 45B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 280(M+H).

Ejemplo 45D

{1-[1-(2-metilfenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 45C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,57 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,65-7,6 (m, 1H), 7,33-7,09 (m, 6H), 4,89 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 3,21 (q, 1H), 2,06-1,98 (m, 6H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,31 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,25-1,19 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 1H). LC-MS: m/z 282(M+H).

Ejemplo 46

{1-[1-(4-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 46A

1-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-(4-fluorofenil)etanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 46B

1-(1-(4-fluorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 46A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Ejemplo 46C

(1-(1-(4-fluorofenil)etil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 46B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Ejemplo 46D

{1-[1-(4-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 46C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, d-MeOH): δ ppm 8,49-8,44 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,33-3,22 (m, 5H), 2,23-1,98 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,38 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,80-0,70 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

Ejemplo 47

{1-[1-(3-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 47A

1-(1-bromoetil)-3-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 47B

1-(1-(3-fluorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 47A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Ejemplo 47C

(1-(1-(3-fluorofenil)etil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 47B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Ejemplo 47D

{1-[1-(3-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 47C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,58-8,57 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,05-6,87 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,44 (brs, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,20-1,77 (m, 4H), 1,36 (d, $^3J=7,6\text{Hz}$, 3H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,94-0,80 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

Ejemplo 48

{1-[1-(2-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 48A

1-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-(2-fluorofenil)etanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 48B

1-(1-(2-fluorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 48A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 204(M+H).

Ejemplo 48C

(1-(1-(2-fluorofenil)etil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 48B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 284(M+H).

Ejemplo 48D

{1-[1-(2-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 48C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CD_3OD): δ ppm 8,28 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,16-6,97 (m, 3H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,43 (q, 1H), 2,23-1,75 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,22 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,71-0,63 (m, 1H); LC-MS: m/z 286(M+H).

Ejemplo 49

{1-[1-(4-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 49A

1-(1-bromoetil)-4-clorobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-(4-clorofenil)etanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 49B

1-(1-(4-clorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 49A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 220(M+H).

Ejemplo 49C

(1-(1-(4-clorofenil)etil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 49B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 300(M+H).

Ejemplo 49D

{1-[1-(4-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 49C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,58 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 6H), 4,78 (s, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,20-1,76 (m, 4H), 1,36 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,94-0,80 (m, 1H); LC-MS: m/z 302(M+H).

Ejemplo 50

{1-[1-(2-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 50A

1-(1-bromoetil)-2-clorobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44A, utilizando 1-(2-clorofenil)etanol en lugar de 1-(3-clorofenil)etanol.

Ejemplo 50B

1-(1-(2-clorofenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando el Ejemplo 50A en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 220(M+H).

Ejemplo 50C

(1-(1-(2-clorofenil)etil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 50B en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 300(M+H).

Ejemplo 50D

{1-[1-(2-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 50C en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,56 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27-7,07 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 4,47 (brs, 1H), 3,38 (q, 1H), 2,35-1,85 (m, 4H), 1,41-1,22 (m, 5H); . LC-MS: m/z 302(M+H).

Ejemplo 51

[1-(1-feniletil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 51A

1-(1-feniletil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44B, utilizando (1-bromoetil)benceno en lugar del Ejemplo 44A. LC-MS: m/z 186(M+H).

Ejemplo 51B

(1-(1-feniletil)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 51A en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 266(M+H).

Ejemplo 51C

[1-(1-feniletil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 51B en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,57 (d, $J=2,8\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 7H), 4,80 (s, 1H), 4,38 (brs, 1H), 2,99 (q, 1H), 2,20-1,82 (m, 4H), 1,38 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 3H), 1,21-1,17 (m, 1H), 0,94-0,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 268(M+H).

Ejemplo 52

[1-(4-metilbencil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 52A

(E)-3-p-tolilbut-2-enenitrilo

A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (13,2 g, 74,6 mmol) en 50 mL de THF se agregó hidruro de sodio (60%, 2,98 g, 74,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1-(4-metilfenil)etanona (5 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Luego de la evaporación del THF, el residuo se colocó en acetato de etilo (50 mL) y se detuvo con agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío, y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: m/z 158 (M+H).

Ejemplo 52B

3-p-tolilbutanonitrilo

A una solución del Ejemplo 52A (4,3 g, 27,4 mmol) en 50 mL de THF, se agregó Pd/C 5% (0,4 g), la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (4 g, rendimiento 67,5%, dos pasos) como un aceite. LC-MS: m/z 160 (M+H).

Ejemplo 52C

1-(1-p-toliletil)ciclobutancarbonitrilo

Se agregó n-BuLi (2,5 M en hexano, 3,4 mL, 8,5 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,86 g, 8,5 mmol) en THF (60 mL) a -78°C. Luego de agitar durante 15 min., se agregó el Ejemplo 52B (0,5 g, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Luego se agregó 1,3-dibromopropano (0,75 g, 3,8 mmol) y la

mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se colocó en acetato de etilo (60 mL) y agua (60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, rendimiento 47,6%) como un aceite. LC-MS: m/z 200 (M+H).

Ejemplo 52D

piridin-2-il(1-(1-p-toliletil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 52C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 280 (M+H),

Ejemplo 52E

[1-(4-metilbencil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 52D en lugar del Ejemplo 44C, ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8,55 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 6H), 4,78 (s, 1H), 4,36 (brs, 1H), 2,95 (q, 1H), 2,32-2,30 (m, 3H), 2,18-1,93 (m, 4H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,29-1,15 (m, 1H), 0,94-0,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 282 (M+H), temperatura ambiente (3 min):1,72 min.

Ejemplo 53

piridin-2-il(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol

Ejemplo 53A

(E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enenitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52A, utilizando 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona en lugar de 1-(4-

metilfenil)etanona. LC-MS: m/z 212 (M+H).

Ejemplo 53B

3-(4-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52B, utilizando el Ejemplo 53A en lugar del Ejemplo 52A. LC-MS: m/z 214 (M+H).

Ejemplo 53C

1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 53B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 254 (M+H).

Ejemplo 53D

piridin-2-il(1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 53C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 334 (M+H).

Ejemplo 53E

piridin-2-il(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 53D en lugar del Ejemplo 44C. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 8,56 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,46 (brs, 1H), 3,12 (q, 1H), 2,20-1,74 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,21-1,14 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 1H); LC-MS: m/z 336 (M+H).

Ejemplo 54

piridin-2-il(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol

Ejemplo 54A

(E)-3-(3-(trifluorometil)fenil)but-2-enenitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52A, utilizando 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona en lugar de 1-(4-metilfenil)etanona. LC-MS: m/z 212 (M+H).

Ejemplo 54B

3-(3-(trifluorometil)fenil)butanonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52B, utilizando el Ejemplo 54A en lugar del Ejemplo 52A. LC-MS: m/z 214 (M+H).

Ejemplo 54C

1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 54B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 254 (M+H).

Ejemplo 54D

piridin-2-il(1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 54C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 334 (M+H).

Ejemplo 54E

piridin-2-il(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 54D en lugar del Ejemplo 44C. ^1H RMN(400MHz, CDCl_3): δ ppm 8,56 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,12 (q, 1H), 2,21-1,77 (m, 4H), 1,38 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H), 1,21-1,11(m, 1H), 0,92-0,88 (m, 1H); . LC-MS: m/z 336 (M+H).

Ejemplo 55

[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 55A

(E)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)acetoniitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52A, utilizando 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en lugar de 1-(4-metilfenil)etanona. LC-MS: m/z 156 (M+H) .

Ejemplo 55B

2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetoniitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52B, utilizando el Ejemplo 55A en lugar del Ejemplo 52A. LC-MS: m/z 158 (M+H).

Ejemplo 55C

1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 55B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 198 (M+H).

Ejemplo 55D

(1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 55C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 278 (M+H).

Ejemplo 55E

[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 55D en lugar del Ejemplo 44C. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δ ppm 8,57-8,38 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,08-6,82 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,92-2,58 (m, 2H), 2,35-1,89 (m, 5H), 1,76-1,10 (m, 3H); LC-MS: m/z 280 (M+H).

Ejemplo 56

piridin-2-il[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil]metanol

Ejemplo 56A

(E)-2-(3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52A, utilizando 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona en lugar de 1-(4-metilfenil)etanona. LC-MS: m/z 170 (M+H).

Ejemplo 56B

2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52B, utilizando el Ejemplo 56A en lugar del Ejemplo 52A. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Ejemplo 56C

1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 56B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 212 (M+H).

Ejemplo 56D

piridin-2-il(1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 56C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 292 (M+H).

Ejemplo 56E

piridin-2-il[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil]metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 56D en lugar del Ejemplo 44C. ¹H RMN(400MHz, CD₃OD): δ ppm 8,49-8,46 (m, 1H), 7,82-7,60 (m, 2H), 7,37-6,96 (m, 5H), 4,97 (s, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 2,87-2,52 (m, 2H), 2,41-1,05 (m, 10H); LC-MS: m/z 294 (M+H).

Ejemplo 57

[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 57A

(E)-2-(croman-4-iliden)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52A, utilizando croman-4-ona en lugar de 1-(4-metilfenil)etanona. LC-MS: m/z 172 (M+H).

Ejemplo 57B

2-(croman-4-il)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52B, utilizando el Ejemplo 57A en lugar del Ejemplo 52A. LC-MS: m/z 174 (M+H).

Ejemplo 57C

1-(croman-4-il)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 57B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 214 (M+H).

Ejemplo 57D

(1-(croman-4-il)ciclobutil)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44C, utilizando el Ejemplo 57C en lugar del Ejemplo 44B. LC-MS: m/z 294 (M+H).

Ejemplo 57

[1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44D, utilizando el Ejemplo 57D en lugar del Ejemplo 44C. ¹H RMN(400MHz, CDCl₃): δ ppm 8,58 (d, J =4,8Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,33(d, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,22 (m,1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,04(d, J =8,0Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,41 (brs, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,11 (t, J=6,0, 1H), 2,43-1,92 (m, 6H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 1H). LC-MS: m/z 296(M+H).

Ejemplo 58

piridin-2-il[1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil]metanol

Ejemplo 58A

(Z)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbut-2-enenitrilo

A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (6,1 g, 34,5 mmol) en 15 mL de THF se agregó hidruro de sodio (60%, 1,4 g, 34,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona (3 g, 17,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Luego de la evaporación del THF, el residuo se colocó en acetato de etilo (100 mL) y se detuvo con agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10 :1) para dar el compuesto del título (1,5 g, rendimiento 29%) como un aceite. LC-MS: m/z 198 (M+H).

Ejemplo 58B

4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanonitrilo

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 58A (2,9 g, 15mmol) en 60 mL de metanol a 0 °C, se agregó borhidruro de sodio (1,7 g, 45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (2 g, rendimiento 69%) como un aceite. LC-MS: m/z 200 (M+H).

Ejemplo 58C

1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutancarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52C, utilizando el Ejemplo 58B en lugar del Ejemplo 52B. LC-MS: m/z 240 (M+H).

Ejemplo 58D

piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil)metanona

A una solución del Ejemplo 58C (0,4 g, 1,67 mmol) en 12 mL de diclorometano a -78°C se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 3,3 mL, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h., luego se calentó a -40°C y se agitó durante 0,5 h. Se agregó salmuera (12 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título (0,25 g, rendimiento 61,8%) como un aceite. LC-MS: m/z 244 (M+H).

Ejemplo 58E

piridin-2-il[1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil]metanol

A una solución de 2-bromopiridina (0,36 g, 2,28 mmol) en 15 mL de THF a -78°C se agregó n-BuLi (0,9 mL, 2,26 mmol 2,5M en hexano). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min., luego se agregó el compuesto del Ejemplo 58D (0,25 g, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. a -78°C. Después de calentarse a temperatura ambiente, se agregaron 15 mL de agua para detener la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento 9,3%). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): δppm 8,64 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,85 (t, J=6,8, 1H), 7,27-7,32 (m, 5H), 4,59 (s, 1H), 3,92 (q, 1H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 0,46-0,34 (m, 1H). LC-MS: m/z 322 (M+H).

Ejemplo 59

[4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 59A

4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

Se agregó NaH (420 mg, 10,5 mmol, 60%, p/p) a una solución de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo (930 mg, 5 mmol) en DMSO (20 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 40 minutos a temperatura ambiente (15 °C), se agregó 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (786,5 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó durante otra hora, luego se volcó sobre agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc-tolueno (2:1, 3×30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 2N (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta 5 mL. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico frío (10 mL) para dar el compuesto del título (450 mg, rendimiento 35%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,58 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,34 (dd, J=2,0Hz, J=8,8Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 2,2,02-2,13 (m, 4H). LC-MS (M+H) : m/z 229,1 (M-CN).

Ejemplo 59B

(4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

A una solución de 2-bromopiridina (418 mg, 2,65 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-BuLi (1,65 ml, 2,65 mmol, 1,6 N en hexano) a -78 °C. Luego de 15 minutos, se agregó el Ejemplo 59A (450 mg, 1,76 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y se agregaron 2 mL de H₂SO₄ 1 M lentamente. Luego la mezcla se calentó a 50 °C-60 °C durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente reacción (600 mg, 100% de rendimiento).

LC-MS: m/z 336,1(M+H).

Ejemplo 59C

[4-(3,4-diclorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

A una solución del compuesto del Ejemplo 59B (600 mg, 1,79 mmol) en metanol (10 ml) se agregó NaBH₄ (135 mg, 3,55 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de la evaporación de la mayor parte del solvente y la dilución con 10 mL de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 50 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,38 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,54 (td, J=2,0Hz, J=7,6Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,84 (dd, J=2,4Hz, J=8,8Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,6Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,39 (br, 1H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 2H), 2,02-2,28 (m, 4H). LC-MS: m/z 338,1 (M+H).

Ejemplo 60

(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol

Ejemplo 60A

4-feniltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-fenilacetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 60B

(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 60A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 60C

(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 60B en lugar del Ejemplo 59B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,38 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,03-7,11 (m, 3H), 6,34 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,64 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 4,70 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,30-3,49 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 1H), 1,99-2,18 (m, 3H).

Ejemplo 61

[4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 61A

4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(3-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 61B

(4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 61A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 61C

[4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 61B en lugar del Ejemplo 59B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,39 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,46 (td, $J=1,6\text{Hz}$, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,11-7,25 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,82 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,73 (dt, $J=2,0\text{Hz}$, $J=11,6\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,48 (br, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 3H).

Ejemplo 62

[4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 62A

4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(4-fluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 62B

(4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 62A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 62C

[4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 62B en lugar del Ejemplo 59B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,38 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,46 (td, J=1,6Hz, J=8Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 4H), 6,51 (d, J=8Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,29-3,45 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 3H).

Ejemplo 63

[4-(3,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 63A

4-(3,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 59A, utilizando 2-(3,4-difluorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 63B

(4-(3,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 63A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 63C

[4-(3,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 63B en lugar del Ejemplo 59B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,37 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,52 (td, J=1,2Hz, J=7,6Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 6,64-6,83 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,42 (br, 1H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,29-3,42 (m, 2H), 2,02-2,31 (m, 4H).

Ejemplo 64

[4-(4-clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

Ejemplo 64A

4-(4-clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(4-clorofenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 64B

(4-(4-clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 64A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 64C

[4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 64B en lugar del Ejemplo 59B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,38 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,48 (td, *J*=2,0Hz, *J*=7,6Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,96 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 6,55 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44 (br, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,27-3,43 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 3H).

Ejemplo 65

piridin-2-il{4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

Ejemplo 65A

4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 65B

piridin-2-il(4-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 65A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 65C

piridin-2-il{4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 65B en lugar del Ejemplo 59B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,34 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 3H), 6,60 (d,

$J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,45 (br, 1H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,13-2,34 (m, 4H).

Ejemplo 66

piridin-2-il{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

Ejemplo 66A

4-(3-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 66B

piridin-2-il{4-(3-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il}metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 66A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 66C

piridin-2-il{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 66B en lugar del Ejemplo 59B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,35 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,46 (td, $J=2,4\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,31 (t, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,108-7,14 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,48 (br, 1H), 3,83-3,90 (m, 2H), 3,29-3,43 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 3H).

Ejemplo 67

piridin-2-il{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

Ejemplo 67A

4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59A, utilizando 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo en lugar de 2-(3,4-diclorofenil)acetonitrilo.

Ejemplo 67B

piridin-2-il(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59B, utilizando el Ejemplo 67A en lugar del Ejemplo 59A.

Ejemplo 67C

piridin-2-il{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C, utilizando el Ejemplo 67B en lugar del Ejemplo 59B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,34 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 7,45 (td, $J=1,2\text{Hz}$, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,01-7,13 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,53 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41 (br, 1H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 3H).

Ejemplo 68

2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 68A

2-ciano-2-ciclobutilidenacetato de etilo

Se agregó HMDS (69,6 g, 0,43 mol) por goteo a 350 mL de ácido acético a temperatura ambiente a lo largo de 5 minutos. Se agregaron ciclopentanona (20,3 g, 0,29 mol) y cianoacetato de etilo (65,0 g, 0,57 mol) en porciones únicas a la solución resultante. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se volcó sobre 600

mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (500 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (37,0 g, 0,22 mol, 77,2%). LC-MS: m/e = 166,2 (M+H⁺).

Ejemplo 68B

2-ciano-2-(1-fenilciclobutil)acetato de etilo

A una solución del Ejemplo 68A (3,0 g, 18,2 mmol) en éter (70 mL) se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (9,0 mL, solución en éter dietílico 3,0 M, 27,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora luego de completarse la adición. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución color amarillo oscuro resultante se volcó sobre hielo picado y el pH se ajustó a aproximadamente 5~6 con la adición de H₂SO₄ 20%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico (1:1) (50 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera en forma secuencial, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 en fase reversa (eluyendo con H₂O/MeOH = 1:4) para dar el compuesto deseado (3,7 g, 15,2 mmol, 83,6%). LC-MS: m/e = 261,1 (M⁺+18). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,36-7,23 (m, 5H), 4,00 (q, J₁=6,8, Hz, J₂=14,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 68C

ácido 2-(1-fenilciclobutil)acético

El Ejemplo 68B (3,4 g, 14,0 mmol) se disolvió en una solución de KOH 15% p/p (104,6 g) en etilenglicol y la mezcla se calentó a 200 °C (detrás de un protector contra explosiones) lentamente. La reacción se monitoreó mediante LC/MS hasta la desaparición del material de partida. La mezcla de la reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL), y el pH se ajustó a aproximadamente 3 con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (2,0 g, 10,5 mmol, 75,2%).

Ejemplo 68D

N-metoxi-N-metil-2-(1-fenilciclobutil)acetamida

Una suspensión del Ejemplo 68C (2,0 g, 10,5mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,5 g, 15,8 mmol), HATU (4,8 g, 12,6 mmol) y trietilamina (2,1 g, 21,0 mmol) en 100 mL diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL×3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 en fase reversa (H₂O/CH₃OH=1:4) para dar el compuesto del título deseado (2,2 g, 9,4 mmol, 89,5%). LC-MS: m/e = 234,1 (M+H⁺).

Ejemplo 68E

2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

A una solución de 2-bromopiridina (1,0 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se agregó n-butilitio en hexanos 1,6 M (4,8 mL) por goteo a -78 °C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, y luego se agregó una solución del Ejemplo 68D en tetrahidrofurano. Una vez completa la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla luego se enfrió a 0 °C, y se diluyó con éter (50 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (60 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (1,5 g, 5,97 mmol).

LC-MS: $m/e = 252,4$ ($M+H^+$).

Ejemplo 68F

2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanol

A una solución del Ejemplo 68E (1,5 g) en 27 mL de diclorometano:metanol (9:1) se agregó NaBH_4 (0,1 g, 2,6 mmol). La reacción se monitoreó mediante LC/MS, se agregó diclorometano a la solución al completarse la reacción. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título (0,4 g, 1,6 mmol, 37,2%). LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 254,2$. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10,82 (br, 2H), 8,59 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,06 (td, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=7,8$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,29-7,24(m, 3H), 7,19-7,11 (m, 3H), 4,75 (q, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=8,0$ Hz 1H), 2,67 (q, $J_1=7,3$ Hz, $J_2=14,2$ Hz 1H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,39-2,08 (m, 4H), 1,89-1,82 (m, 1H).

Ejemplo 69

2-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 69A

2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-2-cianoacetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 4-clorofenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio.

LC-MS: $m/e = 300,1$ ($M^+ + 23$).

Ejemplo 69B

2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)acético ácido

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 69A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 69C

2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 69B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 268,1 (M+H⁺).

Ejemplo 69D

2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 69C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 286,2 (M+H⁺).

Ejemplo 69E

2-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 69D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): m/e = 288,2. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,60 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,18-8,06 (m, 3H), 7,68 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,22 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=6,8 Hz, 4H), 4,74 (q, J₁=4,0 Hz, J₂=8,8 Hz, 1H), 2,61 (q, J₁=8,6 Hz, J₂=14,2 Hz, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 70

2-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 70A

2-ciano-2-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: $m/e = 279,2$ ($M^+ + 18$).

Ejemplo 70B

ácido 2-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 70A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 70C

2-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 70B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: $m/e = 252,2$ ($M + H^+$).

Ejemplo 70D

2-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 70C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: $m/e = 270,2$ ($M + H^+$);

Ejemplo 70E

2-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 70D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS ($M + H^+$): $m/e = 272,2$. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,61 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,15 (td, $J_1=1,2$, Hz, $J_2=7,8$ Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,41 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,15 (td, $J_1=2,4$, Hz, $J_2=6,0$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,72 (q, $J_1=4,0$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H), 2,60 (q, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=14,0$ Hz, 1H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 71

2-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 71A

2-ciano-2-(1-(3-fluorofenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: m/e = 262,3 (M+H⁺).

Ejemplo 71B

ácido 2-(1-(3-fluorofenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 71A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 71C

2-(1-(3-fluorofenil)ciclobutil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 71B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 252,2 (M+H⁺).

Ejemplo 71D

2-(1-(3-fluorofenil)ciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 71C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 270,1 (M+H⁺).

Ejemplo 71E

2-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 71D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 272,1$. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 10,94 (br, 2H), 8,62 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,15 (td, $J_1=1,1$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,74 (q, $J_1=4,3$ Hz, $J_2=8,4$ Hz, 1H), 2,66 (q, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=14,4$ Hz, 1H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 72

2-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 72A

2-(1-(3-clorofenil)ciclobutil)-2-cianoacetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 3-clorofenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: $m/e = 278,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 72B

ácido 2-(1-(3-clorofenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 72A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 72C

2-(1-(3-clorofenil)ciclobutil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 72B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: $m/e = 268,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 72D

2-(1-(3-clorofenil)ciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 72C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 286,2 (M+H⁺).

Ejemplo 72E

2-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 72D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): 288,2. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 11,05 (br, 2H), 8,60 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,13 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J=6,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 3H), 4,73 (q, J₁=4,8 Hz, J₂=8,4 Hz, 1H), 2,68 (q, J₁=8,4 Hz, J₂=14,0 Hz, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 73

2-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

Ejemplo 73A

2-ciano-2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: m/e = 334,1 (M⁺+23).

Ejemplo 73B

ácido 2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 73A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 73C

2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-N-metoxi-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 73B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 302,0 (M+H⁺).

Ejemplo 73D

2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 73C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 320,2 (M+H⁺).

Ejemplo 73E

2-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 73D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): m/e = 322,1. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,48 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,58 (td, J₁=1,7 Hz, J₂=7,7 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,99 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,35(d, J=8,4 Hz, 1H), 3,90 (br, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H).

Ejemplo 74

1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol

Ejemplo 74A

2-ciano-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 3-trifluorometilfenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio.

Ejemplo 74B

ácido 2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 74A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 74C

N-metoxi-N-metil-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 74B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 302,1 (M+H⁺).

Ejemplo 74D

1-(piridin-2-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 74C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 320,4 (M+H⁺).

Ejemplo 74E

1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 74D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺) m/e = 322,1.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,48 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,58-7,41 (m, 5H), 7,13 (q, J₁=5,4 Hz, J₂=7,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J₁=3,0 Hz, J₂=9,4 Hz, 1H), 3,79 (br, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 75

1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol

Ejemplo 75A

2-ciano-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 4-trifluorometilfenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio.

LC-MS: m/e = 312,1 (M+H⁺).

Ejemplo 75B

ácido 2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 75A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 75C

N-metoxi-N-metil-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 75B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 302,4 (M+H⁺).

Ejemplo 75D

1-(piridin-2-il)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutil)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 75C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 320,4 (M+H⁺).

Ejemplo 75E

1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 75D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS ($M+H^+$): $m/e = 322,2$. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,14 (q, $J_1=5,2$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J_1=3,0$ Hz, $J_2=11,2$ Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,51 (q, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=20,0$ Hz, 1H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H).

Ejemplo 76

1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol

Ejemplo 76A

2-ciano-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 4-trifluorometoxilfenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: $m/e = 345,2$ ($M^+ + 18$).

Ejemplo 76B

ácido 2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 76A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 76C

N-metoxi-N-metil-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 76B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: $m/e = 318,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 76D

1-(piridin-2-il)-2-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 76C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 336,2 (M+H⁺).

Ejemplo 76E

1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 76D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): m/e = 338,2. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10,83 (br, 2H), 8,58 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,13 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J₁=8,6 Hz, J₂=47,4 Hz, 4H), 4,76 (q, J₁=4,0 Hz, J₂=7,8 Hz, 1H), 2,64 (q, J₁=7,5 Hz, J₂=14,2 Hz, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,25-2,04 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 77

1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol

Ejemplo 77A

2-ciano-2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68B, utilizando bromuro de 3-trifluorometoxilfenilmagnesio en lugar de bromuro de fenilmagnesio. LC-MS: m/e = 345,0 (M⁺+18).

Ejemplo 77B

ácido 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68C, utilizando el Ejemplo 77A en lugar del Ejemplo 68B.

Ejemplo 77C

N-metoxi-N-metil-2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68D, utilizando el Ejemplo 77B en lugar del Ejemplo 68C. LC-MS: m/e = 318,0 (M+H⁺).

Ejemplo 77D

1-(piridin-2-il)-2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclobutil)etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68E, utilizando el Ejemplo 77C en lugar del Ejemplo 68D. LC-MS: m/e = 336,2 (M+H⁺).

Ejemplo 77E

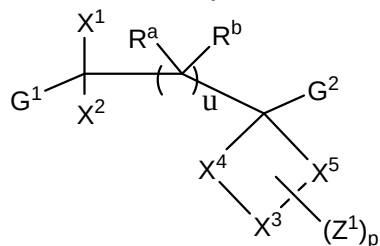
1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68F, utilizando el Ejemplo 77D en lugar del Ejemplo 68E. LC-MS: ESI-MS (M+H⁺): m/e = 338,1. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,50 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,59 (td, J₁=1,9 Hz, J₂=7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,05 (dd, J₁=1,0 Hz, J₂=8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,36 (dd, J₁=3,0 Hz, J₂=9,4 Hz, 1H), 3,77 (br, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H).

Debe comprenderse que la descripción detallada precedente y los ejemplos incorporados son de carácter meramente ilustrativo y no deben considerarse limitación alguna al alcance de la invención, que se define solamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones a las formas de realización descritas serán evidentes para los especialistas en la materia. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, aquellos referentes a las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin alejarse del espíritu y el alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula (I),



(I)

o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

cada instancia de R^a y R^b, es en forma independiente en cada caso hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, OH, O(alquilo), o fenilo opcionalmente sustituido;

u es 0, 1, o 2;

X³ es CH₂, O, S, S(O)₂, o N(R^{1x})(R^{2x}) donde R^{1x} y R^{2x} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o -C(O)CH₃;

X⁴ es una unión o (CH₂)_m y X⁵ es una unión o (CH₂)_n; con la condición de que sólo uno de X⁴ y X⁵ es una unión, y que cuando uno de X⁴ y X⁵ es una unión, y m o n es 1, luego X³ es CH₂;

m y n son enteros que pueden ser iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí 1, 2, 3, o 4;

cada grupo Z¹ es un sustituyente opcional sobre cualquier átomo de carbono sustituible del anillo que contiene X³, X⁴, y X⁵, y es en forma independiente alquilo, O(alquilo), oxo, halógeno, haloalquilo, o OH; dos grupos Z¹ que se unen al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos opcionalmente forman un anillo heterociclo monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

-X¹ es -OH y X² es hidrógeno; o -X¹ es =NOR¹⁰ y X² se encuentra ausente

donde R^{10} es hidrógeno, alquilo, o $-C(O)$ alquilo;

G^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, OH, O(alquilo), NH_2 , N(H)(alquilo), $N(alquilo)_2$, heteroarilo, y heterociclo; donde las unidades heteroarilo y heterociclo en forma independiente entre sí no están sustituidas o están sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, O(alquilo), halógeno, y haloalquilo;

G^2 es G^{2d} o $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$ donde

r es 1, 2, o 3;

R^{1g} y R^{2g} son iguales o diferentes, y son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, O(alquilo), $C(O)CH_3$, o haloalquilo;

G^{2d} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en G^d , alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(O)N(R^f)_2$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^f)_2$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^f)_2$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^f)C(O)R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)R^f$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)S(O)_2R^e$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)O(R^e)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^f)C(O)N(R^f)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

R^{1a} y R^{1b} , son iguales o diferentes, y en cada caso son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

cada instancia de R^f es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

cada instancia de R^e es en forma independiente alquilo, haloalquilo,

G^d , o $-(CR^{1a}R^{1b})_q-G^d$;

q , en cada caso, es en forma independiente 1, 2, o 3;

cada instancia de G^d es en forma independiente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, o cicloalqueno; y cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, $-CN$, $-OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-OC(O)N(R^j)_2$, $-S(O)_2R^k$, $-S(O)_2N(R^j)_2$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)N(R^j)_2$, $-N(R^j)_2$, $-N(R^j)C(O)R^j$, $-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-OC(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-S(O)_2N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)OR^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-C(O)N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)_2$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)R^j$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)S(O)_2R^k$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)O(R^k)$, $-(CR^{1a}R^{1b})_q-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$, y $-(CR^{1a}R^{1b})_q-CN$;

cada instancia de R^j es en forma independiente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; y

cada instancia de R^k es en forma independiente alquilo o haloalquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE $-X^1$ es $-OH$ y X^2 es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE $-X^1$ es $=NOR^{10}$ y X^2 se encuentra ausente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es CH_2 o O .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se determina en la reivindicación 1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 heteroarilo opcionalmente sustituido.

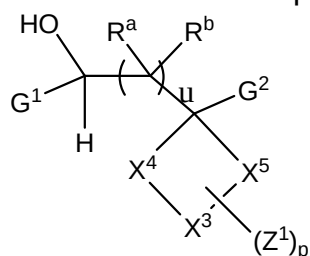
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es G^{2d} .

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y G^2 es G^{2d} .

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, y G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I-i) o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I-i).

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^1 es heteroarilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se determina en la reivindicación 1.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es G^{2d} . o $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE u es 0 o 1.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^2 es $-(CR^{1g}R^{2g})_r-G^{2d}$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE u es 0 o 1.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, y 16, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^{2d} es arilo, heteroarilo, o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G^{2d} es arilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O o CH_2 .

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O; X^4 es $(CH_2)_m$, X^5 es $(CH_2)_n$, y m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

CARACTERIZADO PORQUE X^3 es O; uno de X^4 y X^5 es una unión, y el otro es $(CH_2)_3$ o $(CH_2)_4$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es CH_2 , X^4 es una unión o $(CH_2)_m$, X_5 es $(CH_2)_n$, y m y n son en forma independiente entre sí 1 o 2.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

[1-(2-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-fluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(2-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 piridin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 {1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[4-(dietilamino)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-2-ilciclobutil)metanol;

piridin-2-il(1-piridin-3-ilciclobutil)metanol;
 piridin-2-il(1-piridin-4-ilciclobutil)metanol;
 [1-(1,1'-bifenil-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(3-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-fenoxifenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-bencilfenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 (S)-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 (S)-piridin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 (S)-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](3-metilpiridin-2-il)metanol;
 pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(2-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(3-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(4-fluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 [1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 pirimidin-2-il{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 pirimidin-2-il{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (R)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil](pirimidin-2-il)metanol;
 (S)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 (R)-pirimidin-2-il{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}metanol;
 [1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil](piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(3-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-metilfenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(4-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(3-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-fluorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;

{1-[1-(4-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 {1-[1-(2-clorofenil)etil]ciclobutil}(piridin-2-il)metanol;
 [1-(1-feniletil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 [1-(4-metilbencil)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 ácido 3-{3-[(5-fluoro-1-naftil)oxi]propil}-7-[(2-metoxipiridin-3-il)amino]-1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-indol-2-carboxílico;
 piridin-2-il(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}ciclobutil)metanol;
 [1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ciclobutil]metanol;
 [1-(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)ciclobutil](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il[1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)ciclobutil]metanol;
 [4-(3,4-diclorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 (4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol;
 [4-(3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(3,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 [4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il](piridin-2-il)metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 piridin-2-il{4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il}metanol;
 2-(1-fenilciclobutil)-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3-clorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 2-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-1-(piridin-2-il)etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil}etanol;
 1-(piridin-2-il)-2-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;

1-(piridin-2-il)-2-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutil}etanol;

(Z)-1-[1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil]-N-hidroxi-1-(piridin-2-il)metanimina; y

(S)-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil](piridin-2-il)metanol.

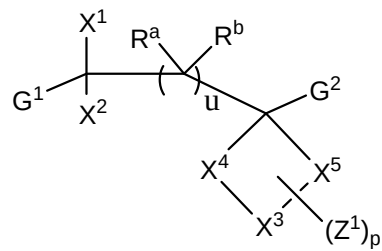
24. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Un método para tratar el dolor en un sujeto que necesite dicho tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

NUEVOS MODULADORES DE TRPV3

RESUMEN

Moduladores de TRPV3 de fórmula (I)



(I),

donde G¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, G², Z¹, R^a, R^b, u, y p son como se definen en la memoria descriptiva. Composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar estados clínicos y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.