

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-035123- -00000-0000

Fecha 2008-04-08 15 58 52 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 210

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**

Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: COWART, Marlon, D.; SUN, Minghua; ZHAO, Chen y ZHENG, Guo Zhu.

Dirección: 43 East Dahlia Lane, Round Lake Beach, Illinois 60073; 1457 Benito Avenue Burlingame, California 94010; 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048 y 1132 Lexington Ridge Drive Lexington, Massachusetts 02421.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/036422

Fecha: 19/09/06

Publicación Internacional No. WO 2007/038074 A1

Fecha: 05/04/07

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3 DE HISTAMINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/428

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

22/09/05

08/09/06

(31) Número de Solicitud

60/719,516

11/518,132

⑨

Comprobante de Pago No. 08-24,906

Fecha: 27 de Marzo de 2008

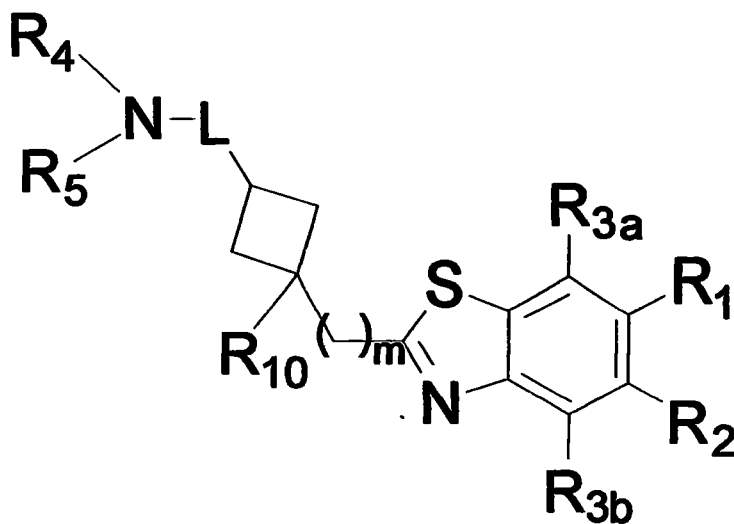
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documento de notificación de registro de cambio de dirección de los inventores SUN, Minghua y ZHENG, Guo Zhu con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

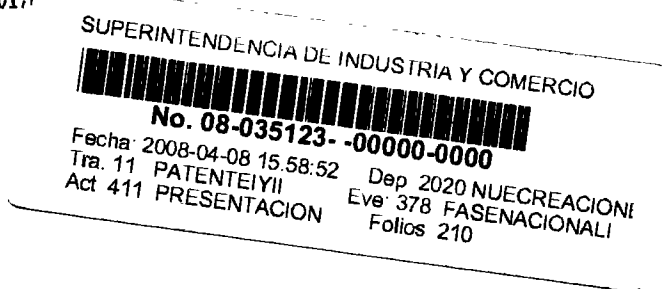
C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800171

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,906
FECHA : MARZO 27 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756058	27/03/2008	9,605,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

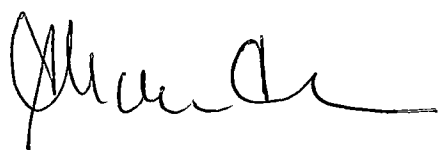
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

B

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-29-362
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español, dado y firmado el 12 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Oficial

Trina Lee Ruiz ✓

Notario Público, Estado de Illinois

Mi Comisión Expira el 6-11-2007 ✓

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 AGO 2004

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE ABOGADOS, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
NOTARIO

15

Estado de Illinois
Secretario de Estado
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
10. Firma: ilegible
- Jesse White
- Secretario de Estado
- Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEÑOR (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A VISTA

24 AGO 2004

EL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A VISTA

2

RODRIGO MEDINA
SECRETARIO

5

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

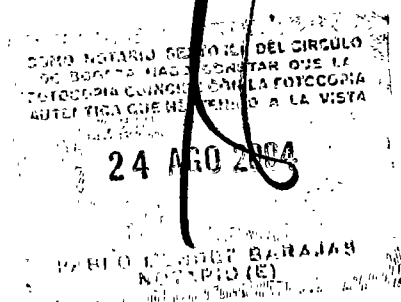
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

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

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

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



7

The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

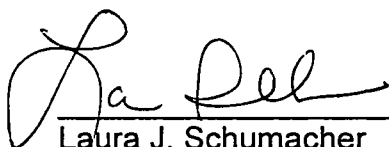
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

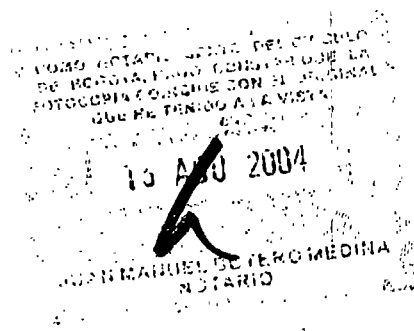
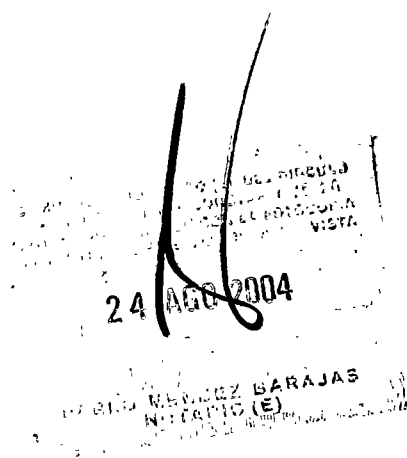
Doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for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

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

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by TRINA LEE RUIZ

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. JULY 20, 2004

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S04VB11001

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOONVILLE, HACIO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDABA CON EL ORIGINAL
QUE ME MOSTRO A LA VISTA
4 AUG 2004

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOONVILLE, HACIO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDABA CON EL ORIGINAL
QUE ME MOSTRO A LA VISTA
4 AUG 2004
JUAN MANUEL NOTSKO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake,
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Chicago
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

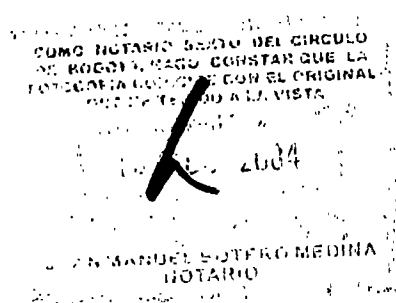
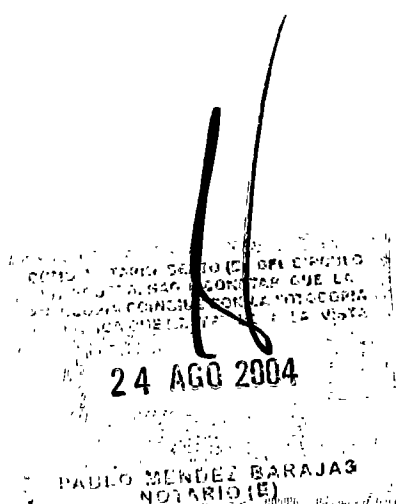
United States of America
State of {ss
County of
On this 12th day of July, 2004,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel
of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park
County of Lake

State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois,
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto, by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Trina Lee Ruiz





Revisión por la Dirección 2009

Objetivo: Revisar el Sistema de Gestión Calidad de la compañía, para asegurar su conveniencia, adecuación y eficacia.

Aspectos a revisar:

- Política y objetivo de calidad
- Resultados de Auditoría Interna
- Retroalimentación del cliente
- Desempeño de los procesos
- Conformidad del producto y del servicio
- Estado de las acciones correctivas y acciones preventivas
- Acciones de seguimiento de revisión efectuadas previamente por la Dirección
- Cambios que puedan afectar el SGC
- Recomendaciones para la mejora

Participantes de la revisión:

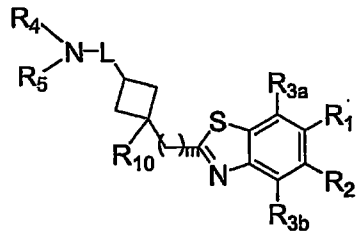
Nombre	Cargo
Claudia López Villate	Subgerente y Representante de la Dirección
Henry Fajardo Plazas	Coordinador de Calidad
Alexander Martínez Castillo	Director Comercial
Sandra Ávila Ramírez	Directora de Talento Humano
Yuri Moreno	Directora Operativa
Patricia Hevia González	Directora Financiera
Rebeca Villate Prieto	Directora Administrativa
Javier Vargas Rodríguez	Director de Tecnología
Michel López	Ingeniero de Soporte
Jonathan Rubio Villate	Asistente de Compras
Angy Muñoz	Asistente de Subgerencia
Ricardo Pazmiño	Asistente Comercial

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/428	
(22) Fecha de solicitud: 08-04-08		(71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/719,516	22-09-05	US
	11/518,132	08-09-06	US
		(72) Inventor(es): COWART, Marlon, D.; SUN, Minghua; ZHAO, Chen y ZHENG, Guo Zhu.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22-04-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05-04-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-06		N° publicación: WO 2007/038074 A1	
No. de solicitud: PCT/US2006/036422			
(54) Titulo: DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3 DE HISTAMINA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula:



(I)

o una sal, éster, amida, profármaco, o forma radiomarcada farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
m es 0 o 1;
uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxiaco, alcoxiálquilo, alcoxycarbonilo, alcoximi, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquino, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxiálquilo, mercapto, nitro, alquiltio, -NR_AR_B, (NR_AR_B)carbonilo, -SO₂N(R_{14a})(R_{14b}), -N(R_{14a})SO₂(R_{14b}), un grupo de la fórmula -L₂-R₆, o un grupo de la fórmula -L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b};
el otro de R₁ y R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxiálquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, -SO₂N(R_{14a})(R_{14b}), y -N(R_{14a})SO₂(R_{14b});
R_{3a} y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxiálquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, -SO₂N(R_{14a})(R_{14b}), y -N(R_{14a})SO₂(R_{14b});
R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de alquilo, fluoroalquilo, hidroxiálquilo, alcoxiálquilo, y cicloalquilo; o R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno, forman un anillo no aromático;
R₆ es arilo, heterociclo o heterocicloalquilo;
R_{6a} es arilo o heterociclo;
R_{6b} es arilo o heterociclo;
L es un enlace o alqueno;
L₂ es un enlace, -O-, alqueno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, o -N(R₁₅)-;
L_{3a} y L_{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de un enlace, -O-, alqueno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, y -N(R₁₅)-;
R₁₀ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, fluoro, hidroxi, y alquilo;
R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo;
R₁₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, y (R_{14a})(R_{14b})NC(O)-; y
R_A y R_B se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, y formilo.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 08-04-08	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/428			
(71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES			
(72) Inventor(es): COWART, Marlon, D.; SUN, Minghua; ZHAO, Chen y ZHENG, Guo Zhu.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60719,516	22-09-05	US
	11/518,132	08-09-06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-04-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05-04-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-06		N° publicación: WO 2007/038074 A1	
No. de solicitud: PCT/US2006/036422			
(54) Título: DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3 DE HISTAMINA			

12

15

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 8000W001	PARA FUTURAS ACCIONES	ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.
Solicitud internacional No. PCT/US2006/036422	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19/09/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 22/09/2005
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el lenguaje de una traducción suministrada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla No. II)

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla No. III)

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3 DE HISTAMINA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/036422

16

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 17-21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas por la protesta del solicitante.

☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

15

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2006/036422

17

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO INV. C07D417/04 C07D417/08 C07D417/12 C07D277/64 C07D487/04 A61K31/428 A61K51/04 A61P9/10								
Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC								
B. CAMPOS BUSCADOS								
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07D A61K A61P								
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados								
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato								
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES								
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.						
A	US 2004/224952 A1 (COWART M D Y COL) 11 de Noviembre de 2004 (2004-11-11) el documento completo	1, 17						
A	US 2005/171181 A1 (WAGER T T Y COL) 4 de Agosto de 2005 (2005-08-04) el documento completo	1, 17						
<table border="1"> <tr> <td> ☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada </td> <td> ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes </td> </tr> <tr> <td> Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 14 de Diciembre de 2006 </td> <td> Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/12/2006 </td> </tr> <tr> <td> Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 </td> <td> Funcionario autorizado Allard, Michel </td> </tr> </table>			☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes	Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 14 de Diciembre de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/12/2006	Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Allard, Michel
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes							
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 14 de Diciembre de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/12/2006							
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Allard, Michel							

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8000W001	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/036422	International filing date (day/month/year) 19/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/09/2005
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

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

BENZOTHAZOLE CYCLOBUTYL AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTORS LIGANDS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036422

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 fee, this Authority did not invite payment of any 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 C07D417/08 C07D417/12 C07D277/64 C07D487/04
A61K31/428 A61K51/04 A61P9/10

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)

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/224952 A1 (COWART M D ET AL) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document	1,17
A	US 2005/171181 A1 (WAGER T T ET AL) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1,17



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 document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2006

Date of mailing of the international search report

27/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, Michel

22

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Abril de 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/038074 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 417/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(74) Agentes: CHEN, Portia y col.; Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100
Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/036422

(22) Fecha de Registro Internacional:
19 de Septiembre de 2006 (19.09.2006)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/719,516 22 de Septiembre de 2005 (22.09.2005) US
11/518,132 8 de Septiembre de 2006 (08.09.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): ABBOTT
LABORATORIES [US/US]; Dept. 377 Bldg AP6A-1,
100 Abbott Park Road, Abbott Park Illinois 60064-6008
(US).

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

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

Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): COWART, Marlon, D. [US/US]; 43 East
Dahlia Lane, Round Lake Beach, Illinois 60073 (US).
SUN, Minghua [US/US]; 1733 Cedar Glen Drive,
Libertyville, Illinois 60048 (US). ZHAO, Chen
[US/US]; 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois
60048 (US). ZHENG, Guo Zhu [CA/US]; 29607 N.
Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044(US).

(54) Título: DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3
DE HISTAMINA

(57) Resumen: Los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar condiciones o trastornos prevenidos por o mejorados por ligandos
del receptor 3 de histamina. También se revelan composiciones farmacéuticas que comprenden los ligandos del receptor 3 de
histamina, métodos para usar tales compuestos y composiciones, y un proceso para preparar compuestos dentro del alcance de la
fórmula (I).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/038074 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 417/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

60048 (US). ZHENG, Guo Zhu [CA/US]; 29607 N. Birch
Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044 (US).

(74) Agents: CHEN, Portia et al.; Dept. 377 Bldg AP6A-1,
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/036422

(22) International Filing Date:

19 September 2006 (19.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/719,516 22 September 2005 (22.09.2005) US
11/518,132 8 September 2006 (08.09.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT
LABORATORIES [US/US]; Dept. 377 Bldg AP6A-1,
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COWART, Marlon,
D. [US/US]; 43 East Dahlia Lane, Round Lake Beach,
Illinois 60073 (US). SUN, Minghua [US/US]; 1733 Cedar
Glen Drive, Libertyville, Illinois 60048 (US). ZHAO,
Chen [US/US]; 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZOTHAZOLE CYCLOBUTYL AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTORS
LIGANDS

(57) Abstract: Compounds of formula (I) are useful in treating conditions or disorders prevented by or ameliorated by histamine-3
receptor ligands. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the histamine-3 receptor ligands, methods for using
such compounds and compositions, and a process for preparing compounds within the scope of formula (I).

WO 2007/038074 A1

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92bis.1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

CHEN, Portia
Dept. 377 Bldg AP6A-1
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICAFecha de correo (día/mes/año)
26 de Marzo de 2008 (26.03.2008)Archivo de referencia del solicitante o agente
8000WOO1

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/036422Fecha de registro internacional (día/mes/año)
19 de Septiembre de 2006 (19.09.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

SUN, Minghua
1733 Cedar Glen Drive
Libertyville, Illinois 60048
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SUN, Minghua
1457 Benito Avenue
Burlingame, California 94010
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

Teléfono No.

Facsímile No.

Teleimpresora No.

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. +41 22 338 87 20

Funcionario autorizado
Mazoillier Auguste
e-mail pt03.pct@wipo.int
Teléfono No. +41 22 338 74 03

26

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

CHEN, Portia
Dept. 377 Bldg AP6A-1
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2008 (26.03.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 8000W001	
International application No. PCT/US2006/036422	International filing date (day/month/year) 19 September 2006 (19.09.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address
SUN, Minghua
1733 Cedar Glen Drive
Libertyville, Illinois 60048
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address
SUN, Minghua
1457 Benito Avenue
Burlingame, California 94010
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Mazoillier Auguste

Facsimile No. +41 22 338 87 20

e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DLNWSMLN0

25

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

CHEN, Portia
Dept. 377 Bldg AP6A-1
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Fecha de correo (día/mes/año) 26 de Marzo de 2008 (26.03.2008)
Archivo de referencia del solicitante o agente 8000WOO1
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/036422

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19 de Septiembre de 2006 (19.09.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y Dirección ZHENG, Guo Zhu 29607 N. Birch Avenue Lake Bluff, Illinois 60044 Estados Unidos de América	País de Nacionalidad CA	País de Residencia US
	Teléfono No.	
	Facsimile No.	
	Teleimpresora No.	

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:		
☐ la persona	☐ el nombre	☒ la dirección
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y Dirección ZHENG, Guo Zhu 1132 Lexington Ridge Drive Lexington, Massachusetts 02421 Estados Unidos de América	País de Nacionalidad CA	País de Residencia US
	Teléfono No.	
	Facsimile No.	
	Teleimpresora No.	

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:	
☒ la Oficina que recibe	☒ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional	☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional	☐ otros:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 20	Funcionario autorizado Mazoillier Auguste e-mail pt03.pct@wipo.int Teléfono No. +41 22 338 74 03
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

CHEN, Portia
Dept. 377 Bldg AP6A-1
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2008 (26.03.2008)	
Applicant's or agent's file reference 8000W001	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/036422	International filing date (day/month/year) 19 September 2006 (19.09.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ZHENG, Guo Zhu 29607 N. Birch Avenue Lake Bluff, Illinois 60044 United States of America	State of Nationality CA	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ZHENG, Guo Zhu 1132 Lexington Ridge Drive Lexington, Massachusetts 02421 United States of America	State of Nationality CA	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mazoillier Auguste e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
Facsimile No. +41 22 338 87 20	
Form PCT/IB/306 (October 2005)	

1/DLNWTFN00

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

ver forma PCT/ISA/220

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante
o agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

PCT/US2006/036422

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
19.09.2006

Fecha de prioridad
(día/mes/año)
22.09.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D417/04 C07D417/08 C07D417/12 C07D277/64 C07D487/04 A61K31/428 A61K51/04 A61P9/10

Solicitante

ABBOTT LABORATORIES

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|-------------------------------------|------------------|--|
| ☒ | Casilla No. I | Bases de la opinión |
| ☐ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial |
| ☐ | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Casilla No. V | Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación |
| ☐ | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:
Oficina Europea de Patentes - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Fecha de terminación
de esta opinión

ver forma
PCT/ISA/210

Funcionario Autorizado

Allard, Michel

Teléfono No. +31 70 340-2002

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida sobre las bases de:
☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ una traducción de la solicitud internacional en , el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente), 17-21 (como a aplicabilidad industrial)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 17-21 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especificar*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente)

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).

- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales

Re Ítem III.

Las reivindicaciones 17-21 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

El término "profármaco" usado en la reivindicación 1 es tan confuso (Artículo 6 PCT) que no es posible ninguna búsqueda significativa, por lo tanto ni ningún Reporte de Búsqueda completo respecto a este aspecto de la reivindicación 1.

Una opinión escrita completa relacionada con la presente solicitud se limita a aquellas partes de las reivindicaciones para las cuales se estableció un reporte de búsqueda internacional completo (Regla 43bis.1(b) con referencia a la Regla 66.1(e) PCT), es decir, a todas las expresiones de las reivindicaciones con excepción de los "profármacos". Debe entenderse en particular que cualquier afirmación positiva en cuanto a novedad y/o nivel inventivo se relaciona exclusivamente con dicha materia objeto limitada.

Re Ítem V.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US 2004/224952 A1 (COWART M D ET AL) 11 de Noviembre de 2004 (2004-11-11)
D2: US 2005/171181 A1 (WAGER T T ET AL) 4 de Agosto de 2005 (2005-08-04)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La técnica anterior disponible no revela derivados de benzotiazol sustituidos en posición 2 por un residuo de amino unido a un ciclobutil que contiene una mitad: la materia objeto de las reivindicaciones 1-21 por lo tanto es novedosa.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

D1, que se considera que representa la técnica anterior más cercana, describe derivados de benzotiazol sustituidos en posición 2 por un residuo de amino unido a través de una mitad de alquileo.

Estos compuestos son útiles como ligandos del receptor histamina-3, en particular para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ver D1, párrafo [0024] y las reivindicaciones.

A la luz de las enseñanzas de D1 el problema implícito en la presente solicitud puede ser visto como el suministro de ligandos del receptor histamina-3 adicionales.

Para solucionar este problema la presente solicitud propone remplazar en los compuestos revelados en D1 el ligante alquileo entre 2-benzotiazolil y los residuos de amino por un ligante que contenga ciclobutil.

Aunque D2 revela ligandos del receptor histamina-3 en el cual dicho ciclobutilo que contiene el ligante está presente, parece que el reemplazo definido anteriormente no es sugerido por la técnica anterior disponible en las series de benzotiazolil, y no es además una medida obvia para la persona versada para solucionar el problema dado.

Puede reconocerse un nivel inventivo para la materia objeto de las reivindicaciones 1-21.

Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Los compuestos y composiciones de las reivindicaciones -16 pueden usarse en la industria farmacéutica.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 17-21 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT.

35

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/036422

International filing date (day/month/year)
19.09.2006

Priority date (day/month/year)
22.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D417/04 C07D417/08 C07D417/12 C07D277/64 C07D487/04 A61K31/428 A61K51/04 A61P9/10

Applicant
ABBOTT LABORATORIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patents
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Allard, Michel

Telephone No. +31 70 340-2002



34

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/036422

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/036422

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1 (partly), 17-21 (as to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-21 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1 (partly)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/036422

Re Item III.

Claims 17-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

The term "prodrug" used in claim 1 is so unclear (Article 6 PCT) that no meaningful search, hence no complete Search Report, is possible with regard to this aspect of claim 1.

A complete written opinion concerning the present application is limited to those parts of the claims for which a complete international search report was established (Rule 43bis.1(b) with reference to Rule 66.1(e) PCT), *i.e.* to all embodiments of the claims with the exception of the "produgs". It should in particular be understood that any positive statement as to novelty and/or inventive step exclusively relates to said limited subject-matter.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1: US 2004/224952 A1 (COWART M D ET AL) 11 November 2004 (2004-11-11)
D2: US 2005/171181 A1 (WAGER T T ET AL) 4 August 2005 (2005-08-04)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does not disclose benzothiazole derivatives substituted in position 2 by an amino residue linked through a cyclobutyl containing moiety: the subject-matter of claims 1-21 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes benzothiazole derivatives substituted in position 2 by an amino residue linked through an alkylene moiety.

38

These compounds are useful as histamine-3 receptor ligands, in particular for the treatment of cardiovascular diseases, see D1, paragraph [0024] and claims.

In the light of the teachings of D1 the problem underlying the present application can be seen in the provision of further histamine-3 receptor ligands.

To solve this problem the present application proposes to replace in the compounds disclosed in D1 the alkylene linker between the 2-benzothiazolyl and the amino residues by a cyclobutyl containing linker.

Although D2 discloses histamine-3 receptor ligands in which such a cyclobutyl containing linker is present, it appears that the replacement defined above is not suggested by the available prior art in the benzothiazolyl series, and is furthermore not an obvious measure to the skilled person to solve the given problem.

An inventive step can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 1-21.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds and compositions of claims -16 can be used in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claims 17-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.

SA

DERIVADOS DE BENZOTIAZOL CICLOBUTIL AMINA Y SU USO COMO LIGANDOS DE LOS RECEPTORES 3 DE HISTAMINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional No. U.S.
5 No. 60/719,516, presentada en Septiembre 22, 2005, la cual es incorporada aquí
por referencia en su totalidad.

Campo Técnico

La invención se relaciona con compuestos de benzotiazol ciclobutil amina,
composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para hacer los
10 compuestos, y métodos para tratar condiciones y desórdenes usando tales
compuestos y composiciones.

Descripción de la Técnica Relacionada

La Histamina es un modulador de la actividad neuronal bien conocido. Se han
reportado al menos cuatro tipos de receptores de histamina en la literatura, a los
15 que típicamente se hace referencia como histamina-1, histamina-2, histamina-3,
e histamina-4. Se cree que la clase de receptores de histamina conocidos como
receptores 3 de histamina juega un papel en la neurotransmisión en el sistema
nervioso central.

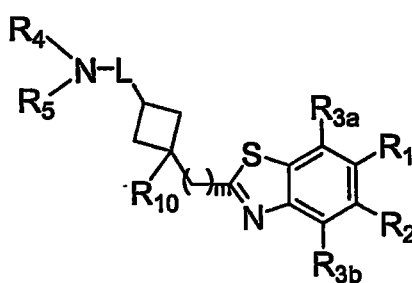
El receptor 3 de histamina (H_3) fue farmacológicamente caracterizado por primera
20 vez en las terminales nerviosas histaminérgicas (Nature, 302:832-837 (1983)), en
donde regula la liberación de neurotransmisores tanto en el sistema nervioso
central como en los órganos periféricos, particularmente los pulmones, el sistema
cardiovascular y el tracto gastrointestinal. Se cree que los receptores de H_3 están
dispuestos presinápticamente sobre las terminales nerviosas histaminérgicas, y
25 también sobre neuronas que poseen otra actividad, tal como adrenérgica,
colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. Se ha confirmado la existencia de
receptores H_3 mediante el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del
receptor H_3 ((Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of
 H_3 Receptor: a Target for New Drugs," Elsevier (1998)).

30 La actividad en los receptores H_3 puede ser modificada o regulada mediante la
administración de ligandos del receptor H_3 . Los ligandos pueden mostrar actividad
de antagonista, agonista inverso, agonista o agonista parcial. Por ejemplo, los
receptores H_3 han sido vinculados con condiciones y desórdenes relacionados
con la memoria y los procesos cognitivos, procesos neurológicos, función

cardiovascular, y regulación del azúcar de la sangre, entre otras actividades sistémicas. Aunque existen varias clases de compuestos que demuestran la actividad modulante del receptor H_3 , sería benéfico proveer compuestos adicionales que demuestran actividad en los receptores H_3 que puedan ser
5 incorporados en composiciones farmacéuticas útiles para métodos terapéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se encuentra dirigida a benzotiazol ciclobutil aminas y, más particularmente, derivados de benzotiazol ciclobutil amina que tienen un compuesto de Fórmula (I):



(I)

10

o una sal, éster, amida, profármaco, o forma radiomarcada farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1;

15

uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$, un grupo de Fórmula $-L_2-R_6$, o un grupo de Fórmula $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$;

20

el otro de R_1 y R_2 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$;

25

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$;

R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y cicloalquilo; o R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forman un anillo no aromático;

R₆ se selecciona de arilo, heterociclo, y heterocicloalquilo;

5 R_{6a} se selecciona de arilo y heterociclo;

R_{6b} se selecciona de arilo y heterociclo;

L es un enlace o alquileno;

L₂ se selecciona de un enlace, -O-, alquileno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, y -N(R₁₅)-;

10 L_{3a} y L_{3b} se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, alquileno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, y -N(R₁₅)-;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, ciano, fluoro, hidroxilo, y alquilo;

15 R_{14a} y R_{14b} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición de hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo;

R₁₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo y (R_{14a})(R_{14b})NC(O)-; y

R_A y R_B se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, y formilo.

20 Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de condiciones y desórdenes relacionados con la actividad del receptor H₃.

25 Incluso otro aspecto de la invención se relaciona con un método para modular selectivamente la actividad del receptor H₃. El método es útil para tratar o prevenir condiciones y desórdenes relacionados con la modulación del receptor H₃ en mamíferos. Más particularmente, el método es útil para tratar o prevenir condiciones y desórdenes relacionados con la memoria y los procesos cognitivos,

procesos neurológicos, función cardiovascular, y peso corporal. De manera acorde, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como un medicamento para tratar o prevenir enfermedades moduladas por el receptor H₃.

Incluso otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas radiomarcadas útiles como radioligandos. Las formas radiomarcadas de los compuestos de Fórmula (I) pueden proveerse como composiciones de la invención y administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente para evaluar o diagnosticar condiciones y desórdenes relacionados con la actividad del receptor H₃, por ejemplo en imagen médica. Más particularmente, los isótopos emisores de positrones de los compuestos de la invención se pueden usar para imagen médica en PET (Tomografía por emisión de positrones¹), en donde puede determinarse la localización de los receptores H₃, y el punto al cual estos receptores están ocupados por ligandos. En este uso, los compuestos de la invención poseen al menos un átomo de un isótopo emisor de positrones seleccionado de ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, y ¹³N. Los compuestos de la invención también pueden incorporar isótopos que son útiles para imagen sPECT, por ejemplo ¹²³I.

También se contemplan procesos para hacer compuestos de la invención.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, métodos para hacer los compuestos, métodos para tratar o prevenir condiciones y desórdenes mediante la administración de los compuestos, formas radiomarcadas de los compuestos, y composiciones que contienen formas radiomarcadas de los compuestos se describen aquí posteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

Definición de Términos

Tal como son usados en la descripción, ciertos términos pretenden hacer referencia a las siguientes definiciones, como se detalla más adelante.

El término "acilo" como se usa aquí significa un grupo alquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se

¹ PET, por las siglas en inglés de Positron Emitting Tomography

define aquí. Ejemplos representativos de acilo incluyen, pero se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi" como se usa aquí significa un grupo acilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

- 5 Ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi, e isobutiriloxi.

El término "alquenilo" como se utiliza aquí significa hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxi" como se usa aquí significa un alquilo grupo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un átomo de oxígeno.

- 15 Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialcoxi" como se usa aquí significa un grupo alcoxi, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de otro grupo alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no

- 20 se limitan a, tert-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

El término "alcoxialquilo" como se usa aquí significa un grupo alcoxi, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, tert-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

- 25 El término "alcoxicarbonilo" como se usa aquí significa un grupo alcoxi, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y tert-butoxicarbonilo.

- 30 El término "alcoxiimino" como se usa aquí significa un grupo alcoxi, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo imino, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no se limitan a, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.

El término "alcoxisulfonilo" como se usa aquí significa un grupo alcoxi, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo sulfonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo, y propoxisulfonilo.

- 5 El término "alquilo" como se usa aquí significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-
- 10 dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Cada uno de los átomos del grupo alquilo grupo está sustituido con hidrógeno o con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de acilo, aciloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno,
- 15 hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, y $(NR_A R_B)$ sulfonilo.

- El término "alquilenno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilenno incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.
- 20

El término "alquilamino" como se usa aquí significa un grupo alquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo NH. Ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, isopropilamino, y butilamino.

- 25 El término "alquilcarbonilo" como se usa aquí significa un grupo alquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y similares.
- 30 El término "alquilsulfonilo" como se usa aquí significa un grupo alquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo sulfonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio" como se usa aquí, significa un grupo alquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, tert-butiltio, y hexiltio.

- 5 El término "alquinilo" como se utiliza aquí significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.
- 10 El término "amido" como se usa aquí significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de amido incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.
- 15 El término "amino" como se usa aquí significa un grupo $-NH_2$.

- El término "arilo," como se usa aquí, significa fenilo, un arilo bicíclico, o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico está unido al fragmento molecular padre a través de cualquier átomo de carbono contenido en el arilo bicíclico. Ejemplos representativos del arilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo,
- 20 indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es un sistema de anillo arilo tricíclico tal como antraceno o fenantreno, un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquenilo, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. El arilo tricíclico está unido al fragmento molecular padre a través de cualquier átomo de carbono contenido en el arilo
 - 25 tricíclico. Ejemplos representativos de anillo arilo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, antracenilo, fenantrenilo, azulenilo, dihidroantracenilo, fluorenilo, y tetrahidrofenantrenilo.

- Los átomos de carbono de los grupos arilo de esta invención están sustituidos con hidrógeno o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
- 30 seleccionados independientemente de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoximino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$. En donde el

grupo arilo es un grupo fenilo, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En donde el grupo arilo es un arilo bicíclico, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9. En donde el grupo arilo es un arilo tricíclico, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9.

- 5 El término "arilalquilo" como se usa aquí significa un grupo arilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2- feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "carbonilo" como se usa aquí significa un grupo $-C(=O)-$.

- 10 El término "carboxi" como se usa aquí significa un grupo $-CO_2H$, que puede estar protegido como un grupo éster $-CO_2$ -alquilo.

El término "ciano" como se usa aquí significa un grupo $-CN$, unido al fragmento molecular padre a través del átomo de carbono.

- 15 El término "cianofenilo" como se usa aquí significa un grupo $-CN$ unido al fragmento molecular padre a través de un grupo fenilo, incluyendo, pero no limitándose a, 4- cianofenilo, 3-cianofenilo, y 2-cianofenilo.

El término "cicloalquilo" como se usa aquí significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

- 20 Cada uno de los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo de la invención está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$.
- 25

- El término "cicloalquilcarbonilo" como se usa aquí significa un grupo cicloalquilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, y cicloheptilcarbonilo.
- 30

El término "dialquilamino" como se usa aquí significa dos grupos alquilo independientes, como se define aquí, unidos al fragmento molecular padre a través de un átomo de nitrógeno. Ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y
5 butilmetilamino.

El término "fluoro" como se usa aquí significa -F.

El término "fluoroalquilo" como se usa aquí significa al menos un grupo fluoro, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen,
10 pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

El término "fluoroalcoxi" como se usa aquí significa al menos un grupo fluoro, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de fluoroalcoxi incluyen,
15 pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropiloxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "formilo" como se usa aquí significa un grupo -C(O)H.

El término "halo" o "halógeno" como se usa aquí significa Cl, Br, I, o F.

El término "haloalcoxi" como se usa aquí significa al menos un halógeno, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un alcoxi, como se define aquí. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a,
20 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo" como se usa aquí significa al menos un halógeno, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se
25 limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterociclo", como se usa aquí, se refiere a grupos cíclicos aromáticos o no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo. Ejemplos de
30 heterociclos aromáticos son, por ejemplo, grupos heteroarilo como se definen posteriormente más adelante. Heterociclos no aromáticos son grupos cíclicos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo; ejemplos de grupos

heterocíclicos no aromáticos o heterociclos no aromáticos se definen posteriormente más adelante. Los anillos heterocíclicos están conectados al fragmento molecular padre a través de un átomo de carbono, o alternativamente en el caso de anillos heterocíclicos que contienen un átomo de nitrógeno bivalente que tiene un sitio libre para enlace, el anillo heterocíclico puede estar conectado al fragmento molecular padre a través de un átomo de nitrógeno. Adicionalmente, los heterociclos pueden estar presentes como tautómeros.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un tautómero del mismo. Dichos anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos como se describe posteriormente aquí. Los anillos heteroarilo están conectados al fragmento molecular padre, o a L₂, L_{3a}, o L_{3b}, en donde L₂, L_{3a}, o L_{3b} están definidos en la Fórmula (I), a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

Los términos "heteroarilo monocíclico" o "anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros", como se usan aquí, se refieren a anillos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un tautómero de los mismos. Ejemplos de dichos anillos incluyen, pero no se limitan a, un anillo en donde un carbono es reemplazado con un átomo de O o S; uno, dos o tres átomos de N se ubican en una manera adecuada para proveer un anillo aromático; o un anillo en donde dos átomos de carbono en el anillo son reemplazados con un átomo de O o S y un átomo de N. Tales anillos pueden incluir, pero no se limitan a, un anillo aromático de seis miembros en donde uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo son reemplazados por átomos de nitrógeno, anillos de cinco miembros que contienen un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno en el anillo; anillos de cinco miembros que contienen uno a cuatro átomos de nitrógeno; y anillos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno o azufre y uno a tres átomos de nitrógeno. Ejemplos representativos de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, y pirimidinonilo.

El término "heteroarilo bicíclico" o "anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros", como se usa aquí, se refiere a un anillo aromático bicíclico de 8, 9, 10, 11, o 12

miembros que contiene al menos 3 dobles enlaces, y en donde los átomos del anillo incluyen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno.

Ejemplos representativos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, 1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-il, y pirrolopirimidinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención, sean monocíclicos o bicíclicos, pueden estar sustituidos con hidrógeno, o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$. Los anillos heteroarilo monocíclicos o anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes. Los anillos heteroarilo bicíclicos o anillos heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 sustituyentes. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar presentes como tautómeros.

Los términos "anillo heterocíclico no aromático" y "heterociclo no aromático", como se usan aquí, se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene al menos un átomo de carbono saturado, y también contiene uno, dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los anillos de cuatro y cinco miembros pueden tener ningún o un enlace doble. Los anillos de seis miembros pueden tener ninguno, uno o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros pueden tener ninguno, uno, dos o tres dobles enlaces. Los grupos heterociclo no aromáticos de la invención pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o de un átomo de nitrógeno. Los grupos heterociclo no aromáticos pueden estar presentes en forma tautomérica. Los ejemplos representativos de heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, y

tiomorfolinilo. Ejemplos representativos de heterociclos no aromáticos que no contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

Los heterociclos no aromáticos de la invención sustituidos con hidrógeno, u
 5 opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 sustituyentes seleccionados independientemente de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilocarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo,
 10 alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$.

Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, isoindolin-1,3-diona, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-ona, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, piridin-4(1H)-ona, imidazolidin-2-ona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, y 1H-
 15 benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

El término "heterocicloalquilo" como se usa aquí significa un grupo heterociclo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-tienilmetilo, 2-tieniletilo, 2-furiletilo, y 2-furilmetilo.

20 El término "hidroxilo" como se usa aquí significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" como se usa aquí significa al menos un grupo hidroxilo, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-
 25 hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etilo-4-hidroxihexilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" significa un sustituyente que protege los grupos hidroxilo contra reacciones indeseables durante procesos sintéticos. Ejemplos of grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, metileno acetal, acetona bencilideno acetal, orto ésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos, y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo están enlazados a grupos hidroxilo mediante reacción del compuesto que
 30

contiene el grupo hidroxilo con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, triflato de alquilo, haluro de trialquilsililo, triflato de trialquilsililo, triflato de arildialquilsililo, o un cloroformiato de alquilo, CH_2I_2 , o un éster dihaloboronato, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, trietilsililtriflato, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo, o carbonato de dimetilo. Un grupo protector también puede unirse a un grupo hidroxilo mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un alquil acetal.

El término "imino" como se define aquí significa un grupo $-\text{C}(=\text{NH})-$.

El término "mercapto" como se usa aquí significa un grupo $-\text{SH}$.

El término " $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ alquilo" como se usa aquí significa un grupo $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo alquilo, como se define aquí. R_A y R_B se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, y formilo. Ejemplos representativos de $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ alquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(amino)etilo, 2-(etilmetilamino)etilo, y similares.

El término " $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ carbonilo" como se usa aquí significa un grupo $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo carbonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, (etilmetilamino)carbonilo, y similares.

El término " $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ sulfonilo" como se usa aquí significa un grupo $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, como se define aquí, unido al fragmento molecular padre a través de un grupo sulfonilo, como se define aquí. Ejemplos representativos de $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término " $-\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})\text{SO}_2(\text{R}_{14\text{b}})$ " como se usa aquí significa un grupo amino unido al fragmento padre al cual está unido además con un grupo $\text{R}_{14\text{a}}$ como se define aquí, y un grupo SO_2 al cual está unido un grupo $(\text{R}_{14\text{b}})$ como se define aquí. Ejemplos representativos de $-\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})\text{SO}_2(\text{R}_{14\text{b}})$ incluyen, pero no se limitan a, N-metilmetsulfonamida.

El término " $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})(\text{R}_{14\text{b}})$ " como se usa aquí significa un grupo $\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})(\text{R}_{14\text{b}})$ unido a un grupo SO_2 , unido al fragmento molecular padre a través del grupo

sulfonilo. Ejemplos representativos de $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$ incluyen, pero no se limitan a (dimetilamino)sulfonilo y N-ciclohexilo-N-metilsulfonilo.

El término "nitro" como se usa aquí significa un grupo $-NO_2$.

El término "grupo protector de nitrógeno" como se usa aquí significa aquellos grupos que tienen la intención de proteger un átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procesos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados N-bencilo, y derivados de iminas. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), tert-butilacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (tritilo). Los grupos protectores de nitrógeno se unen sobre grupos amino primarios o secundarios haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amino con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, un triflato de alquilo, un anhídrido de dialquilo, por ejemplo como el representado por un anhídrido de alquilo $(alquil-OC=O)_2O$, un anhídrido de diarilo, por ejemplo como el representado por $(aril-OC=O)_2O$, un haluro de acilo, un alquilcloroformiato, o un haluro de alquilsulfonilo; o halo- $CON(alquilo)_2$, por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxycarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloilo, $(tert-butil-O-C=O)_2O$, anhídrido trifluoroacético, y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo" como se usa aquí significa $(=O)$.

El término "sulfonilo" como se usa aquí significa un grupo $-S(O)_2$.

Como se usa aquí, el término "antagonista" abarca y describe compuestos que previenen la activación del receptor mediante un solo agonista del receptor H_3 , tal como histamina, y también abarca compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no sólo previenen la activación del receptor mediante un agonista del receptor H_3 , tal como histamina, sino que también inhiben la actividad intrínseca del receptor H_3 .

Tal como se usa aquí, El término "radiomarcado" se refiere a un compuesto de la invención en donde al menos uno de los átomos es un átomo radioactivo o un isótopo radioactivo, en donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas

alfa o partículas beta, o positrones. Ejemplos de dichos átomos radioactivos incluyen, pero no se limitan a, ^3H (tritio), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I , y ^{125}I .

Compuestos de la Invención

Los compuestos de la invención pueden tener la Fórmula (I) como se describe en el Resumen de la Invención.

En los compuestos de Fórmula (I), m es 0 o 1. Preferiblemente, m es 0.

L es un enlace o L es alquileo. L es preferiblemente un enlace.

Uno de R_1 y R_2 en un compuesto de Fórmula (I) es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{carbonilo}$, $-\text{N}(\text{R}_\text{A})\text{alquilsulfonilo}$, $(\text{NR}_{14\text{a}}\text{R}_{14\text{b}})\text{sulfonilo}$, o un grupo de Fórmula $-\text{L}_2-\text{R}_6$ o $-\text{L}_{3\text{a}}-\text{R}_{6\text{a}}-\text{L}_{3\text{b}}-\text{R}_{6\text{b}}-$. El otro grupo representado por R_1 o R_2 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})(\text{R}_{14\text{b}})$, o $\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})\text{SO}_2(\text{R}_{14\text{b}})$, en donde $\text{R}_{14\text{a}}$ y $\text{R}_{14\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, y más preferiblemente son hidrógeno o alquilo, particularmente metilo. Cuando R_1 o R_2 no es $-\text{L}_2-\text{R}_6$ o $-\text{L}_{3\text{a}}-\text{R}_{6\text{a}}-\text{L}_{3\text{b}}-\text{R}_{6\text{b}}-$, el grupo preferido es hidrógeno.

Preferiblemente, R_1 es $-\text{L}_2-\text{R}_6$ o $-\text{L}_{3\text{a}}-\text{R}_{6\text{a}}-\text{L}_{3\text{b}}-\text{R}_{6\text{b}}-$ y R_2 es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y fluoroalcoxi. Más preferiblemente, R_1 es $-\text{L}_2-\text{R}_6$.

L_2 se selecciona de un enlace, $-\text{O}-$, alquileo, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})-$, $-\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})-$, $-\text{N}(\text{R}_{14\text{a}})\text{C}(\text{O})-$, y $-\text{N}(\text{R}_{15})-$. Preferiblemente, L_2 es un enlace.

Preferiblemente, R_6 es un heterociclo. Ejemplos de heterociclos adecuados para R_6 incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo,

quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, 1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onilo, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, 5 tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

Los heterociclos preferidos para R_6 son pirazolilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridinilo, piridazinonilo, y quinolinilo, en donde cada anillo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de metoxi y metilo.

10 L_{3a} y L_{3b} se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, -O-, alquilenilo, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, y -N(R₁₅)-. Preferiblemente, L_{3a} es un enlace. También se prefiere que L_{3b} sea un enlace.

Un grupo arilo preferido en R_{6a} es cianofenilo. Preferiblemente, R_{6a} es un 15 heterociclo. Ejemplos de heterociclos adecuados para R_{6a} incluyen, pero no se limitan a pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y quinolinilo. Heterociclos más preferidos para R_{6a} son pirazolilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridinilo, piridazinonilo, y quinolinilo en donde cada anillo está sustituido con 0, 1, 20 o 2 sustituyentes seleccionados de metoxi y metilo.

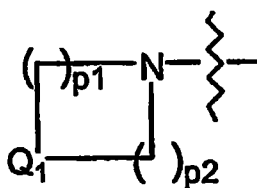
Un grupo arilo preferido en R_{6b} es cianofenilo. Preferiblemente, R_{6b} es un heterociclo. Ejemplos de heterociclos adecuados para R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, 25 tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, 30 tieno[2,3-d]imidazol, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo. Los heterociclos más preferidos para R_{6b} son pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinonilo,

piridonilo, pirimidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y quionolilo, en donde cada anillo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de métoxi y metilo.

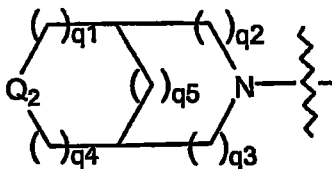
- 5 R_{3a} y R_{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$, o $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$. Se prefiere que R_{3a} y R_{3b} sean ambos hidrógeno.

- 10 En una realización, R_4 y R_5 son cada uno independientemente alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o cicloalquilo. En esta realización, R_4 y R_5 son preferiblemente alquilo o hidroxialquilo, y más particularmente metilo, etilo, propilo, e hidroxietilo. Los grupos seleccionados para R_4 y R_5 no son necesariamente los mismos.

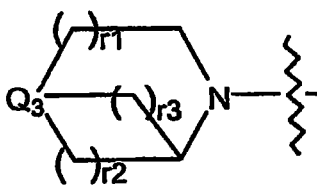
- 15 De manera alternativa, R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está enlazado para formar un anillo no aromático. La forma de anillo no aromático puede ser cualquier anillo no aromático que contiene nitrógeno. Ejemplos de anillos no aromáticos adecuados para la realización en donde R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo incluyen, pero no se limitan a, anillos no aromáticos que tienen las fórmulas:



(a);



(b) ; y



(c);

Q_1 es O, S, $-N(R_{20})-$, o C;

Q_2 es $-N(R_{20})-$ o C;

5 Q_3 es N o C;

R_{20} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

p_1 y p_2 son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

q_1, q_2, q_3, q_4 , y q_5 son cada uno independientemente 0, 1, o 2; y

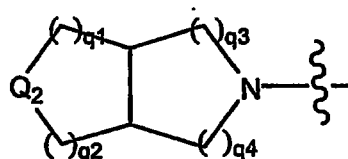
r_1, r_2 y r_3 son cada uno independientemente 1 o 2;

10 en donde cada átomo de carbono en el anillo está sustituido con hidrógeno, o con 0, 1, o 2 sustituyentes independientemente seleccionados en cada aparición del grupo que consiste de hidroxilo, fluoro, alquilo, hidroxialquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, ciano, fluoroalcoxi, alcoxialquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, haloalquilo, y $-N(R_{21a})(R_{21b})$, en donde R_{21a} y R_{21b} se seleccionan cada uno independientemente
15 del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo.

Los grupos preferidos para formar el anillo de R_4 y R_5 tienen la fórmula (a) o (b). Más particularmente, R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno átomo al que cada uno está enlazado para formar azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, y
20 hexahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, en donde cada grupo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, fluoro y fluoroalquilo.

Los anillos de Fórmula (a) preferidos son piperidina, pirrolidina, 4-fluoropiperidina, 4-hidroxipiperidina, 2-metilpiperidina, anillo de (2R)-metilpirrolidina y anillo de
25 (2S)- metilpirrolidina.

Un anillo de Fórmula (b) preferido es

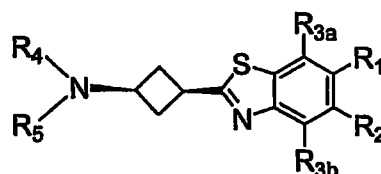


(d);

Q_2 es $-N(R_{20})-$;

en donde q_1 , q_2 , q_3 , y q_4 son cada uno 1; y R_{20} es hidrógeno o alquilo. En otra
5 realización q_1 es 0, q_2 es 2 y q_3 y q_4 son cada uno 1.

Otra realización de la invención son los compuestos de Fórmula (II):

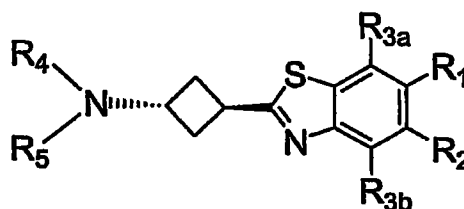


(II)

en donde R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se describió para los compuestos de
10 Fórmula (I).

En una realización, R_1 es $-L_2-R_6$, R_2 es hidrógeno, R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno, y R_4 y R_5 tomados juntos forman un anillo no aromático. En otra realización, R_1 es hidrógeno, R_2 es $-L_2-R_6$, R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno, y R_4 y R_5 tomados juntos forman un anillo no aromático.

15 Otra realización de la invención son compuestos de Fórmula (III):



(III)

en donde R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se describió para los compuestos de
Fórmula (I).

En una realización, R_1 es $-L_2-R_6$, R_2 es hidrógeno, R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno, y R_4 y R_5 tomados juntos forman un anillo no aromático. En otra realización, R_1 es hidrógeno, R_2 es $-L_2-R_6$, R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno, y R_4 y R_5 tomados juntos forman un anillo no aromático.

- 5 Los grupos adecuados para cada posición en los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 , y el número entero representado por m , en todas las realizaciones, pueden ser determinados cada uno independientemente de las sustituciones en otras posiciones del compuesto. Se contempla que un grupo preferido representado por una variable, por ejemplo R_1 es $-L_2R_6$ en donde
- 10 L_2 es definido para R_1 y R_6 es heterociclo, se puede incorporar en compuestos de Fórmula (I) con un grupo preferido para otra variable, por ejemplo en donde R_4 y R_5 es un grupo de Fórmula (d) como se describió previamente en R_4 y R_5 .

- Una realización contemplada como parte de la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de Fórmula (I) en donde m es 0; L es un enlace; L_2 es un enlace, -
- 15 $O-$, alquileo, $-C(=O)-$, $-S-$, $-SO_2N(R_{14a})-$, $-N(R_{14a})SO_2-$, $-C(O)N(R_{14a})-$, $-N(R_{14a})C(O)-$, o $-N(R_{15})-$, en donde R_{14a} , R_{14b} , y R_{15} son como se definió previamente para compuestos de Fórmula (I); y R_6 es heterociclo.

- Una realización contemplada como parte de la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de Fórmula (I) en donde m es 0, L es un enlace, L_2 es un enlace, y
- 20 R_6 es heterociclo.

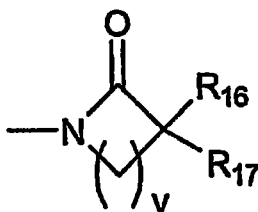
- Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de Fórmula (I) en donde m es 0; L_2 es un enlace, $-O-$, alquileo, $-C(=O)-$, $-S-$, $-SO_2N(R_{14a})-$, $-N(R_{14a})SO_2-$, $-C(O)N(R_{14a})-$, $-N(R_{14a})C(O)-$, o $-N(R_{15})-$, en donde R_{14a} , R_{14b} , y R_{15} son como se definió previamente para los
- 25 compuestos de Fórmula (I); R_6 es heterociclo; y R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo no aromático de estructura (a), (b), o (c), como se describió previamente para R_4 y R_5 .

- Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de Fórmula (I) en donde m es 0, L_2 es un enlace, R_6 es
- 30 heterociclo, y R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo no aromático de estructura (a), (b), o (c), como se describió previamente para R_4 y R_5 .

Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no se limita a, compuestos de Fórmula (I) en donde m es 0, L es un enlace, R_6 es

heterociclo, y R_4 y R_5 se toman juntos para formar un anillo no aromático de estructura (a), (c), o (d), como se describió previamente para R_4 y R_5 .

Otra realización de compuestos preferidos son compuestos de Fórmula (I) en donde R_1 o R_2 es L_2R_6 , L_2 es un enlace, y R_6 es una estructura de Fórmula:



5

(e)

en donde R_{16} y R_{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, arilo, y heteroarilo; o R_{16} y R_{17} tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está enlazado forman un anillo de 3- a 7- miembros; v es 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y todas las otras variables son como se definió para los compuestos de Fórmula (I).

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, pero no se limitan a, compuestos de Fórmula (I), como se definió, por ejemplo:

15 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3- benzotiazol;

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol;

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol;

20 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol;

Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-4-il-1,3- benzotiazol;

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol;

25 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-3-il-1,3- benzotiazol;

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the results of the survey.

2. The second part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.



3. The third part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

4. The fourth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

5. The fifth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

6. The sixth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

7. The seventh part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

8. The eighth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

9. The ninth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

10. The tenth part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

11. The eleventh part of the report deals with the results of the survey and the conclusions drawn from it.

Trans-3-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;

Trans-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-4-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)benzonitrilo;

5 Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

10 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-3-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;

15 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Cis-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

20 Cis-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

25 Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;

Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;

- 5 Trans-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

- 10 Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;

Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;

Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

- 15 Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Cis-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Cis-{(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;

- 20 Cis-{(2S)-1-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;

Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

- 25 Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;

Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;

Cis-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;

Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

5 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;

Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;

10 Trans-6-metil-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;

Trans-3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;

Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

15 Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;

Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;

Trans-N-isopropil-N-{3-[6-6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;

20 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;

Trans-N-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-isopropil-N-metilamina;

25 Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-6-metilpiridazin-3(2H)-ona;

Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-3- metilpiridin-2(1H)-ona;

- 5 Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-5- metilpiridin-2(1H)-ona;

Trans-2-(3-azetidina-1-ilciclobutil)-6-pirimidina-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-6-pirimidina-5-il-2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

- 10 Trans-6-(2-metoxipirimidina-5-il)-2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3- benzotiazol;

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidina-5-il)-2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3- benzotiazol;

Trans-2-[2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;

- 15 Trans-6-metil-2-[2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;

Trans-5-metil-1-[2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;

Trans-3-metil-1-[2-(3-pirrolidina-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidina-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-2-(3-morfolina-4-ilciclobutil)-6-pirimidina-5-il-1,3-benzotiazol;

- 20 Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidina-1-il]ciclobutil}-6-pirimidina-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-[(2S)-1-{3-[6-pirimidina-5-il-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}pirrolidina-2-il]metanol;

- 25 Trans- ((2S)-1-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}pirrolidina-2-il)metanol;

Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

- 5 Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;

Trans-(3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol;

- 10 Trans-N-etil-N-propil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;

Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina;

Trans-Dietil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amina;

Trans-{3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propil-amina;

Trans-{3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propil-amina;

- 15 Trans-Metil-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-propil-amina;

Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol;

Trans-2-({3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-etil-amino)-etanol;

- 20 6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol;

Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;

Trans-5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;

Trans-6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;

Trans-2-[3-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1 -metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol;

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3- benzotiazol;

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3- benzotiazol;

5 Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 ,3- benzotiazol;

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1 ,3- benzotiazol;

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1 ,3- benzotiazol;

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 ,3- benzotiazol;

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;

10 Cis-2-Cloro-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

15 Cis- [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido ciclobutanocarboxílico ;

Cis [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol- 6-il]- amida del ácido ciclopentanocarboxílico;

20 Cis [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol- 6-il]- amida del ácido ciclohexanocarboxílico;

Cis [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido furan-2-carboxílico;

Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida;

Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- bencensulfonamida;

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico;

113 Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

5 Cis [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

éster isobutílico del ácido Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;

10 Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido Morfolin-4-carboxílico;

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-2-tiofen-3-il- acetamida;

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-3-tiofen-2-il- propionamida;

15 Cis-3-Furan-2-il-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- propionamida;

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido pirimidin-5-carboxílico;

Trans-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida;

Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;

20 Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;

éster isobutílico del ácido Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

25 Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]- amida del ácido
ciclopentanocarboxílico;

Trans [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]- amida del ácido
ciclohexanocarboxílico;

- 5 Trans [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6- il]- amida del ácido furan-2-
carboxílico;

Trans-[2-(3-Piperidin-1 -il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]- amida del ácido morfolin-4-
carboxílico;

- 10 Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido pirimidina-5-
carboxílico;

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]- amida del ácido pirazin-2-
carboxílico;

[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-5-il-amina racémica;

[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-2-il-amina racémica;

- 15 (5-bromo-pirimidin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)- benzotiazol-6-il]-amina
racémica;

(5-metil-piridin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol- 6-il]-amina racémica;

6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il-amino]-nicotinonitrilo racémico;

6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il-amino]- nicotinonitrilo racémico;

- 20 2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidin-2-ona;

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-pirrolidin-2-ona;

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-piperidin-2-ona;

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-homopirrolidin-2-
ona;

- 25 2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

81

N-Isopropil-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

N-ciclopropil-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

5 N-fenilo-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

N-tiazol-2-il-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol-6-carboxamida;

10 N-bencil-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

N-(2-fenetil)-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3- benzotiazol-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

15 (Pirrolidin-1-il)-2-{*trans*-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-metanona;

2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil- pirrolidin-2-ona;

2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-oxazolidin-2-ona; y

2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilimidazolidin-2-ona;

20 *Trans*-6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Cis 6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Cis-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Cis-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

25 *Cis*-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;

Cis-{(2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;

Cis (3aR,6aR)-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo;

Cis-6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Cis-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina;

5 Cis-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;

Trans-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;

Trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina;

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;

10 Trans-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;

Trans-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;

Trans-{(2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;

15 Trans-6-bromo-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;

Trans- 5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo;

Trans-6-bromo-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;

Trans- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-dietil-amina;

20 Trans- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metil-propil-amina;

Trans-2-[[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-etil-amino}-etanol;

6-Bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol y

Trans-5-Cloro-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol.

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861.

2. The second part is a report from the Secretary of the Treasury, dated January 1, 1861.

3. The third part is a report from the Secretary of the Interior, dated January 1, 1861.

4. The fourth part is a report from the Secretary of the Navy, dated January 1, 1861.

5. The fifth part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

6. The sixth part is a report from the Secretary of the State, dated January 1, 1861.

7. The seventh part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

8. The eighth part is a report from the Secretary of the Navy, dated January 1, 1861.

9. The ninth part is a report from the Secretary of the Interior, dated January 1, 1861.

10. The tenth part is a report from the Secretary of the Treasury, dated January 1, 1861.

11. The eleventh part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

12. The twelfth part is a report from the Secretary of the State, dated January 1, 1861.

13. The thirteenth part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

14. The fourteenth part is a report from the Secretary of the Navy, dated January 1, 1861.

15. The fifteenth part is a report from the Secretary of the Interior, dated January 1, 1861.

16. The sixteenth part is a report from the Secretary of the Treasury, dated January 1, 1861.

17. The seventeenth part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

18. The eighteenth part is a report from the Secretary of the State, dated January 1, 1861.

19. The nineteenth part is a report from the Secretary of the War, dated January 1, 1861.

20. The twentieth part is a report from the Secretary of the Navy, dated January 1, 1861.

Los compuestos preferidos de Fórmula (I), (II), o (III) incluyen al menos:

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-Dietil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}- amina;

5 Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}- amino)-
etanol;

Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona; y

Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona.

10 Los nombres de los compuestos son asignados utilizando el software para nombrar AUTONOM, que es suministrado por MDL Information Systems GmbH (anteriormente conocido como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt, Alemania, y es parte del software CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2.

15 Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. 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 aquí son configuraciones como se define en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos y éstos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen
20 enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de la resolución bien conocida para
25 aquellos versados en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) enlace de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro desde el auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's
30 Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª Ed. (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de

enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros cis o trans, en donde los sustituyentes de un anillo pueden estar enlazados de tal manera que
5 estén en el mismo lado del anillo (cis) con respecto el uno del otro, o en lados opuestos del anillo con respecto el uno del otro (trans). Por ejemplo, los ciclobutanos pueden estar presentes en la configuración cis o trans, y pueden estar presentes como un único isómero o una mezcla de isómeros cis y trans. Los isómeros individuales cis o trans de los compuestos de la invención pueden ser
10 preparados de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando transformaciones orgánicas selectivas, o pueden ser preparados en una única forma isomérica mediante purificación de las mezclas de los isómeros cis y trans. Tales métodos son bien conocidos para aquellos versados en la materia, y pueden incluir separación de isómeros mediante
15 recristalización o cromatografía.

Se debe entender que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la invención. También se entiende que los compuestos de la invención pueden existir como isotopómeros, en donde los átomos pueden tener
20 diferentes pesos; por ejemplo, hidrógeno y deuterio o ^{12}C y ^{13}C .

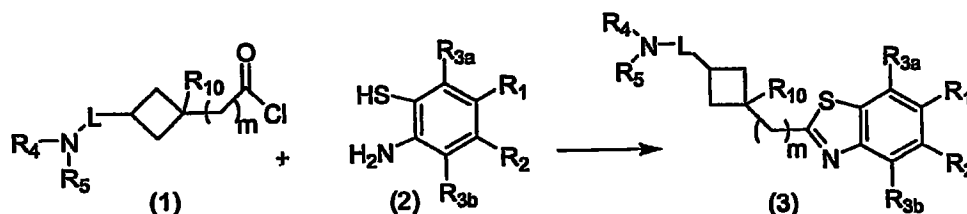
Métodos para Preparar los Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden entenderse de mejor manera en conexión con los siguientes esquemas sintéticos y métodos que ilustran los medios por los que pueden prepararse los compuestos.

25 Las abreviaturas que han sido utilizadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc para butiloxycarbonilo; AcOEt para acetato de etilo; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; IPA para isopropilalcohol; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonilo; Pd para paladio; tBu para tert-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; y Ts para
30 para-toluensulfonilo; t.a. para "temperatura ambiente" o temperatura ambiente que de manera adecuada se encuentra entre 20-30°C. El calentamiento con microondas se logró en un aparato comercial de microondas.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante una variedad de procedimientos sintéticos. Los procesos representativos son mostrados aquí, pero no se limitan a, los Esquemas 1-5.

Esquema 1

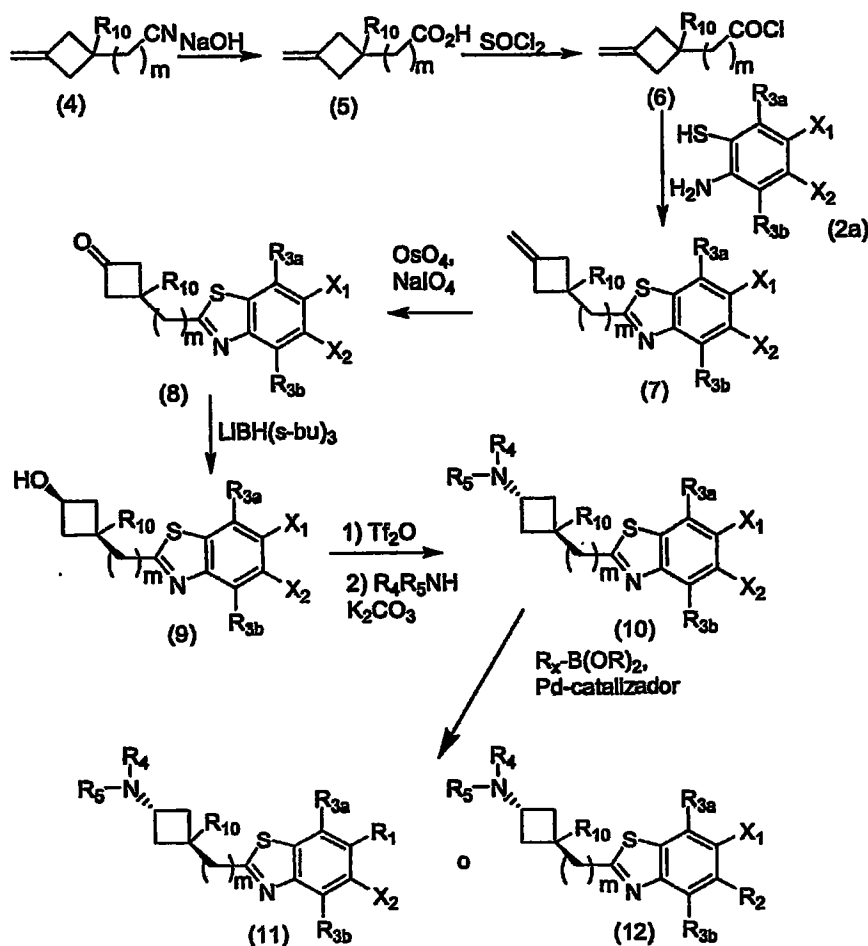


5

Los compuestos de Fórmula (3), en donde m , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , L son como se definió en la Fórmula (1), pueden ser preparados como se describe en el Esquema 1. Los cloruros de ácido de la Fórmula (1), comprados o preparados utilizando metodologías conocidas por aquellos versados en la materia, al ser tratados con compuestos de Fórmula (2) proveerán compuestos de Fórmula (3) los cuales son representativos de los compuestos de la presente invención.

10

Esquema 2



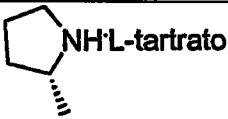
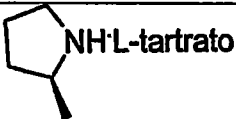
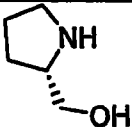
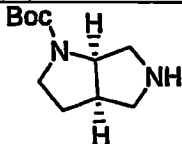
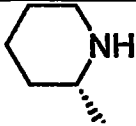
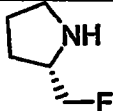
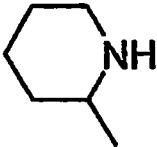
Los compuestos de Fórmula (4) que contienen un grupo nitrilo, al ser tratados con hidróxido de sodio bajo condiciones acuosas proveerán ácidos carboxílicos de Fórmula (5). Los compuestos ácidos carboxílicos de Fórmula (5) al ser tratados con cloruro de sulfonilo o cloruro de oxalilo proveerán cloruros de ácido de Fórmula (6). Los compuestos de Fórmula (6) sufren una condensación a compuestos benzotiazol de Fórmula (7) al ser tratados con compuestos de Fórmula (2a). Los compuestos (2a) se definen como en la Fórmula (1) para R_{3a} , R_{3b} , y en donde al menos uno de X_1 y X_2 es cloro, yodo, o bromo, y el otro es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$. Los compuestos de Fórmula (7) al ser tratados con tetróxido de osmio u osmiato de potasio y peryodato de sodio proveerán el compuesto ciclobutanona de Fórmula (8). La reducción de los compuestos de Fórmula (8) usando reactivos reductores hidruro tales como, pero no limitándose a, tri- sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride), en solventes tales como, pero no limitándose a, THF, provee compuestos de Fórmula (9). Los compuestos de Fórmula (9) al ser tratados con anhídrido triflico, cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en presencia de una base tal como, pero no limitándose a, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y similares, seguido del tratamiento con una amina de Fórmula $R_4 R_5 NH$, en donde R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), proveerán el compuesto de Fórmula (10).

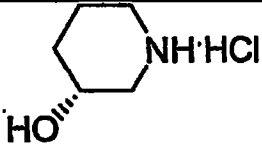
Existen muchas aminas adecuadas y fácilmente disponibles de Fórmula $R_4 R_5 NH$, en donde R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I). Ejemplos de tales aminas $R_4 R_5 NH$ están ejemplificados, pero no se limitan a, aquellas mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplos de aminas fácilmente disponibles de Fórmula $R_4 R_5 NH$.

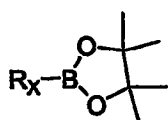
Aminas	Estructuras	Fuente comercial, Numero del Chemical Abstracts (# CAS), o Referencia de la Literatura

L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina		WO 2004043458; Y. Pu y cols., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005
L-tartrato de 2-(S)-metilpirrolidina		Kim, Mahn-Joo, y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (1): 71-76 (1996); Tetrahedron, 37; 1861-1869 (1981).
L-pirrolinol		CAS # 23356-96-9, Aldrich
éster tert-butilico del ácido hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico		Q. Li, y cols., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996
2-(R)-metilpiperidina		Clariant Life Science Molecules Sandycroft Deeside Clwyd CH5 2PX REINO UNIDO
S-(+)-2-fluorometilpirrolidina		No. CAS 460748-85-0, preparado de acuerdo con el proceso descrito en: WO2004043458
2-metilpiperidina		No. CAS 109-05-7, Aldrich
Clorhidrato de 4-fluoropiperidina		ABCR GmbH & CO, KG P.O. Box 21 01 35 76151 Karlsruhe ALEMANIA

Clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina		No. CAS 198976-43-1, Aldrich Chemical Company, Inc. 1001 West Saint Paul Avenue Milwaukee, WI 53233 USA
--	---	--

La reacción de Suzuki puede ser usada para convertir los compuestos de Fórmula (10) que contienen un grupo X_1 que es I, Br, o Cl en compuestos de Fórmula (11). De manera similar, la reacción de Suzuki convertirá los compuestos de Fórmula (10) que contienen un grupo X_2 que es I, Br o Cl en compuestos de Fórmula (12).

- 5 La reacción de Suzuki es entre un compuesto halógeno tal como el de Fórmula (10) y un ácido borónico o éster borónico de Fórmula $R_x-B(OR)_2$ en donde R_x es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, o cicloalquilo y R es hidrógeno o alquilo, y es conducida en presencia de un catalizador metálico tal como, pero sin limitarse a, diacetato de paladio, $PdCl_2(PPh_3)_2$, o $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente con
- 10 un ligando de paladio adicionado tal como 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, tri-*t*-Butilfosfina, o tris(2-furil)fosfina y una base tal como, pero sin limitarse a K_3PO_4 o Na_2CO_3 , o KF acuosos. De manera alternativa, se pueden usar reactivos de pinacol borano tales como, pero sin limitarse a, aquellos representados mediante la Fórmula



15

en lugar de ácidos o ésteres borónicos en la reacción de Suzuki. Las referencias que describen la metodología pueden encontrarse en el siguiente: N. Miyaura y cols., Chem. Rev. 95:2457(1995) o referencias citadas dentro del artículo.

- Existen muchos ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos de arilo, heteroarilo, y heterocíclicos que están disponibles comercialmente o que se pueden preparar como se describe en la literatura científica de química orgánica sintética. Ejemplos típicos de reactivos de ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) se muestran en la Tabla
- 20 2.

25

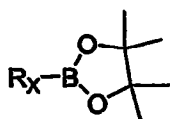
Tabla 2

Ejemplos de reactivos de ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos

Ácido Borónico o Éster de Ácido Borónico	Fuente comercial, Numero Chemical Abstracts (# CAS), o Referencia de la Literatura
Ácido 2-pirimidinona-5-borónico	CAS #373384-19-1
Ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 1H-pirimidina-2,4-diona-5-borónico	Specs, Fleminglaan, Holanda No. CAS 70523-22-7; Schinazi, Raymond, F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
Ácido piridina-3-borónico	No. CAS 1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico	No. CAS 89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2-metoxi-5-piridina-borónico	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; No. CAS 163105-89-3; New Shelf-stable halo-and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
Ácido pirimidina-5-borónico	No. CAS 109299-78-7, S.Gronowitz, y cols., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem, Scr. 26(2):305-309 (1986).
éster pinacólico del ácido pirimidina-5-borónico	Umemoto, y cols., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
Hidrato del ácido 2-metilpiridina-5-borónico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strasse 40; Kassel, D-34132; Alemania; No. CAS 659742-21-9
2H-pirano, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	No. CAS 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane.

	Synthesis (2000), (6), 778-780.
1,1-dimetiletiléster del Ácido 1(2H)-piridinacarboxílico, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	No. CAS 28691-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, UK., Tetrahedron Letters (2000), 41(19), 3705-3708.
Ácido (5-ciano-3-piridinil)-borónico	No. CAS 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN- University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France
Ácido tiantreno-1-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc.
Ácido benzoxazol-5-borónico	Cat# 110831, Asymchem Laboratories, Inc.
Ácido benzotiazol-5-borónico	Cat #1464, Digital Specialty Chemicals, Inc.
4-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2h-1,4-benzoxazina	Cat # CC13539CB, Acros Organics USA
10-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina	Kraemer, C.S.; y cols. Synthesis 2002, 9, 1163 – 1170.
Ácido (1,4-Dihidro-4,4-dimetil-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-il)borónico	Zhang, P.; y cols. J.Med.Chem. 2002, 45, 4379-4382.

Los ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos de Fórmula $R_x-B(OR)_2$ y



pueden ser preparados a partir de los haluros o triflatos de R_x correspondientes vía: (1) intercambio de metal con un agente organolitio seguido de la adición de borato de alquilo o pinacolborato o, (2) acoplamiento cruzado con un reactivo tal como, pero sin limitarse a, bis(pinacolato)diboro (No. CAS 73183-34-3) o bis(pinacolato)borano. Las referencias que describen el primer método son: B. T. O'Neill, y cols., Organic Letters, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, y cols., Tetrahedron, 57:2991 (2001); W. C. Black, y cols., J. Med. Chem., 42:1274 (1999); R. L. Letsinger y cols., J. Amer. Chem. Soc, 81:498-501 (1959); y F. I. Carroll y cols., J. Med. Chem., 2229-2237 (2001). Las referencias que describen el segundo método son: T. Ishiyama y cols., Tetrahedron, 57:9813-9816 (2001); T. Ishiyama y cols., J. Org. Chem., 60:7508-7510(1995); y Takagi y cols., Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002).

Otros métodos para preparar ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos se describen en O. Baudoin, y cols., J. Org. Chem., 65:9268-9271 (2000), en donde se tratan haluros o triflato de arilo o heteroarilo con un dialquinoxiborano tal como pinacolborano, en presencia de trietilamina y acetato de paladio (II) en dioxano.

- 5 De manera alternativa, utilizando otros métodos de acoplamiento tales como el acoplamiento de Stille, los compuestos de Fórmula (10), se pueden convertir en el compuesto de Fórmula (11) y (12) mediante tratamiento con organoestannanos de Fórmula $(R_y)_3SnR_x$ en donde R_y es alquilo o arilo, y R_x es arilo, heteroarilo, heterocíclico, alquilo o alquénico, o cicloalquilo, en presencia de una fuente de
- 10 paladio tal como tris(dibencilidina)acetona)dipaladio (No. CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio (No. CAS 3375-31-3), y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (No. CAS 5518-52-5) o trifenilarsina (No. CAS 603-32-7). La reacción se puede llevar a cabo en un solvente tal como DMF a una temperatura de alrededor 25°C a
- 15 alrededor 150°C. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en J. K. Stille Angew. Chem. Int. Ed. 25:508(1986) y T. N. Mitchell, Synthesis, 803(1992).

- Dado que muchos estannanos están disponibles comercialmente o se describen en la literatura, también es posible preparar nuevos estannanos a partir de haluros de arilo, triflatos de arilo, haluros de heteroarilo, y triflatos de heteroarilo mediante
- 20 reacción con hexa-alquil diestannanos de Fórmula $((R_x)_3Sn)_2$ en donde R_x es alquilo o arilo, con arilo, heteroarilo, o haluros y triflatos heterocíclicos en presencia de una fuente de paladio como $Pd(Ph_3P)_4$. Ejemplos de hexa-alquil diestannanos incluyen, pero no se limitan a, hexametildiostannano (No. CAS 661-69-8). Dichos métodos se describen, por ejemplo en Krische, y cols., Helvetica
- 25 Chimica Acta 81(11): 1909-1920 (1998), y en Benaglia, y cols., Tetrahedron Letters 38:4737-4740 (1997). De manera alternativa, se pueden tratar reactivos de organolitio arilo, heteroarilo, o heterocíclicos y magnesio con Bu_3SnCl para dar
- 30 Reactivos de Stille. Estos reactivos se pueden hacer reaccionar con compuestos de Fórmula (10) para proveer compuestos de Fórmula (11) y (12) bajo condiciones de Stille. Una referencia que describe la reacción de Stille es A. F. Littke y cols., J. Amer. Chem. Soc. 124:6343-6348 (2002).

- Los compuestos de Fórmulas (11) en donde m, R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), alquilitio, y R_1 es $-L_2-R_6$, en donde L_2 es un enlace, y R_6 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno unido al fragmento padre a través del nitrógeno, pueden prepararse como sigue. El tratamiento de un
- 35 compuesto de Fórmulas (10) en donde X_1 es I, Br o Cl, con un heterociclo de

- Fórmula H-R₆, en donde H es un hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo, en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, un catalizador metálico tal como, pero sin limitarse a, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y opcionalmente con un
- 5 ligando tal como, pero sin limitarse a, BINAP o tri-tertbutilfosfina proveerá compuestos de Fórmula (11). De manera similar, el tratamiento de compuestos de Fórmula (10) en donde m, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y X₂ es I, Br o Cl con un heterociclo de Fórmula H-R₆, en donde H es un hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo o heterociclo
- 10 usando las mismas condiciones proveerá compuestos de Fórmula (12). Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a, dioxano, tolueno o piridina. Las referencias que describen estos métodos se pueden encontrar en los siguientes: J. Hartwig y cols., Angew. Chem. Int. Ed. 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe y cols., Acc. Chem. Res., 13:805-818
- 15 (1998); M. Sugahara y cols., Chem. Pharm. Bull., 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe y cols., J. Org. Chem., 65:1158-1174(2000); F. Y. Kwong y cols., Org. Lett., 4:581-584(2002); A. Klapars y cols., J. Amer. Chem. Soc., 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang y cols., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999); y A. Kiyomori y cols., Tet. Lett., 40:2657-2640 (1999).
- 20 Los compuestos de Fórmulas (11) en donde m, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y R₁ es -L₂-R₆, en donde L₂ es -NH- o -N(alquilo)-, y R₆ es como se definió para un compuesto de Fórmula (I), pueden prepararse como sigue. El tratamiento de los compuestos de Fórmula (10) en donde X₁ es I, Br o Cl con un compuesto de Fórmula H₂N-R₆ o HN(alquilo)-R₆ y una base tal como, pero
- 25 sin limitarse a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio en presencia de un catalizador metálico tal como, pero sin limitarse a, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y también opcionalmente con un ligando tal como, pero sin limitarse a, BINAP, o tri-tert-butilfosfina bajo condiciones de calentamiento proveerá los compuestos de Fórmula (11). De manera similar, los compuestos de Fórmulas
- 30 (12) en donde m, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y R₂ es -L₂-R₆, en donde L₂ es -NH- o -N(alquilo)-, y R₆ es como se definió para un compuesto de Fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de Fórmula (10) en donde X₂ es I, Br o Cl con un compuesto de Fórmula H₂N-R₆ o HN(alquilo)-R₆ utilizando las mismas condiciones. La reacción se puede realizar
- 35 en un solvente tal como dioxano, tolueno, o piridina. Las referencias que describen estas metodologías pueden encontrarse en los siguientes: J. Hartwig, y cols., Angew. Chem. Int. Ed., 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe y cols., Acc.

Chem. Res., 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe y cols., J. Org. Chem., 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong y cols., Org. Lett., 4:581-584(2002); y B. H. Yang y cols., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999).

Los compuestos de Fórmulas (11) en donde m, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y R₁ es L₂-R₆, en donde L₂ es oxígeno y R₆ es como se definió en la Fórmula (I) se pueden preparar como sigue. El tratamiento de los compuestos de Fórmula (10) en donde X₁ es I, Br o Cl, con un compuesto de Fórmula HO-R₆ utilizando a base tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio en un solvente tal como tolueno o N,N-dimetilformamida, en presencia de un catalizador que contiene un metal, tal como CuI o diacetato de paladio bajo condiciones de calentamiento proveerá compuestos de Fórmula (11). De manera similar, los compuestos de Fórmulas (12) en donde m, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y R₂ es L₂-R₆, en donde L₂ es oxígeno y R₆ es como se definió en la Fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de Fórmula (10) en donde X₂ es I, Br o Cl con un compuesto de Fórmula HO-R₆ usando las mismas condiciones.

Las referencias que describen estas metodologías se pueden encontrar en los siguientes: J. Hartwig y cols., Angew. Chem. Int. Ed., 37:2046-2067 (1998); K. E. Torracca y cols., J. Amer. Chem. Soc, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe y cols., J. Amer. Chem. Soc, 123: 12202-12206 (2001); K. E. Toracca y cols., J. Am. Chem. Soc, 122:12907- 12908 (2000); R. Olivera y cols., Tet. Lett., 41 :4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux y cols., J. Am. Chem. Soc, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos y cols., J. Amer. Chem. Soc, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh y cols., Bull. Chem. Soc Jpn., 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, Tetrahedron Lett., 38:2239-2246 (1997); M. Palucki y cols., J. Amer. Chem. Soc, 119:3395-3396 (1997); N. Haga y cols, J. Org. Chem., 61:735- 745 (1996); R. Bates y cols., J. Org. Chem., 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto y cols., Can. J. Chem., 61:86-91 (1983); A. Aranyos y cols., J. Amer. Chem Soc, 121:4369-4378 (1999); y E. Baston y cols., Synth. Commun., 28:2725-2730 (1998).

Los compuestos de Fórmulas (11) en donde m, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definió en la Fórmula (I), y R₁ es L₂-R₆, en donde L₂ es azufre y R₆ es como se definió para un compuesto de Fórmula (I), se pueden preparar calentando los compuestos de Fórmula (10) en donde X₁ es I, Br o Cl, con un compuesto de Fórmula HS-R₆ en presencia de una base, con o sin un catalizador metálico tal como CuI o diacetato de paladio, en un solvente tal como dimetilformamida o

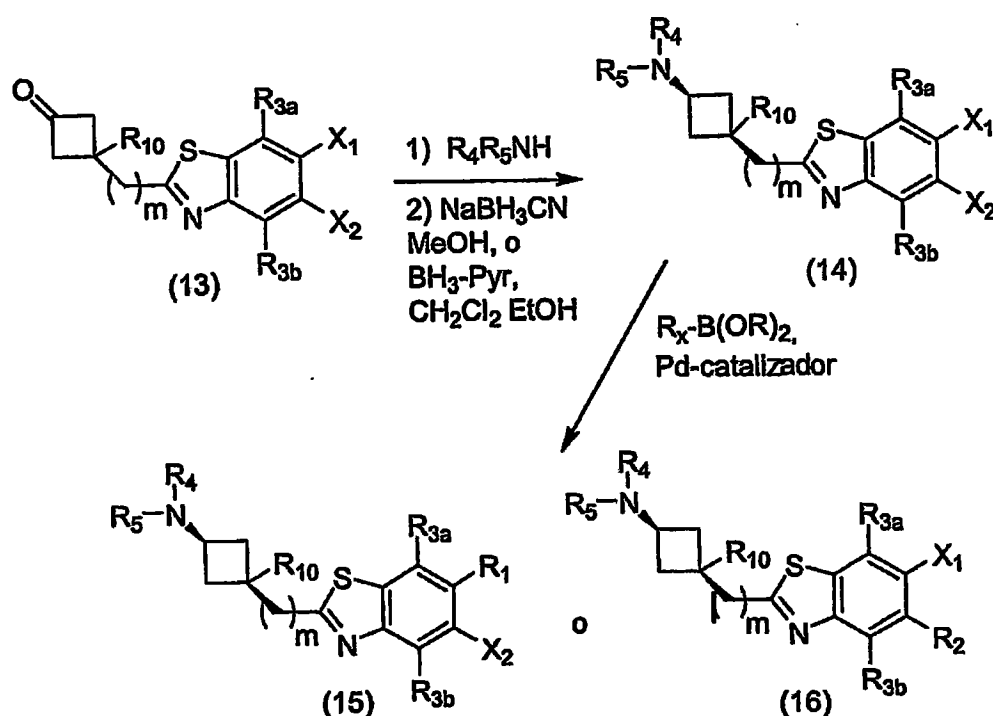
82

tolueno. De manera similar, los compuestos de Fórmula (12) en donde m , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), y R_2 es L_2-R_6 , en donde L_2 es azufre y R_6 es como se definió en la Fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de Fórmula (10) en donde X_2 es I, Br o Cl con un compuesto de

5 Fórmula $HS-R_6$ usando las mismas condiciones. Las referencias que describen estas metodologías se pueden encontrar en los siguientes: G. Y. Li y cols., J. Org. Chem., 66:8677-8681 (2001); Y. Wang y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:891-894 (2001); G. Liu y cols., J. Med. Chem., 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li y cols., Angew. Chem. Int. Ed., 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer y cols., Tetrahedron,

10 57:3069-3074 (2001); y C. Palomo y cols., Tet. Lett., 41 :1283-1286 (2000); A. Pelter y cols., Tet. Lett., 42:8391-8394 (2001); W. Lee y cols., J. Org. Chem., 66:474-480 (2001); y A. Toshimitsu y cols., Het. Chem., 12:392-397 (2001).

Esquema 3

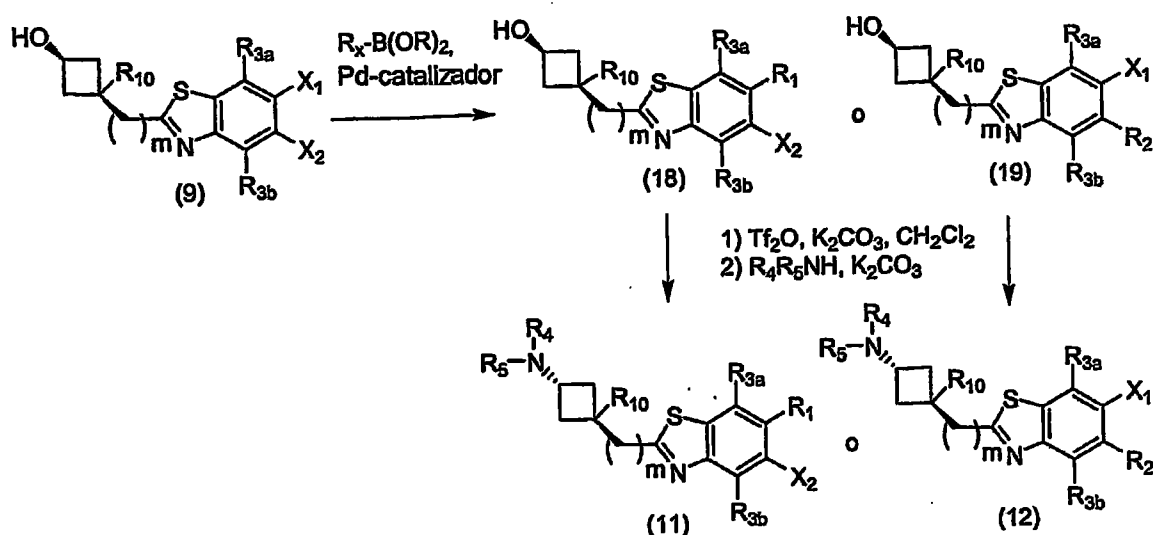


15 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de Fórmula (13) al ser tratados con una amina de Fórmula R_4R_5NH seguida del tratamiento con cianoborohidruro de sodio en metanol, triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano, o el complejo borano-piridina en una mezcla de solventes tal como

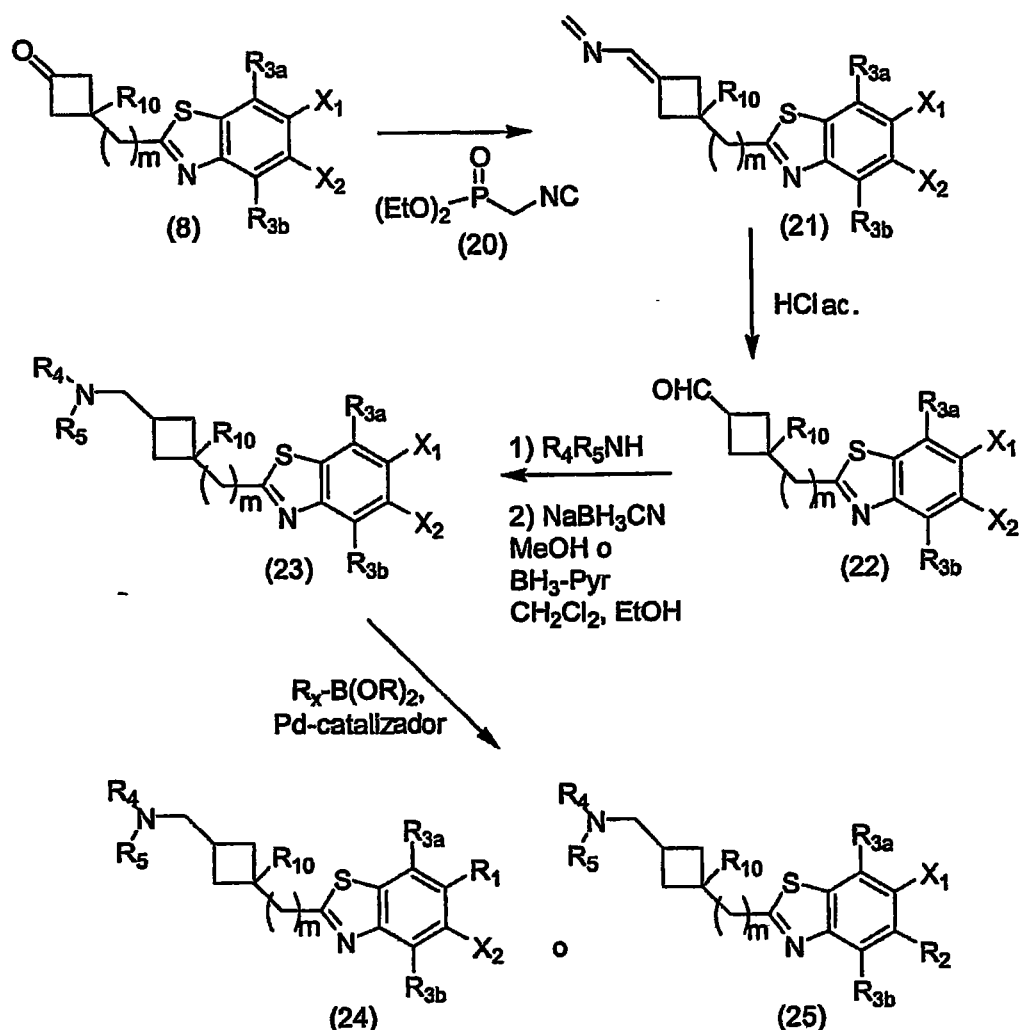
20 (14). Los compuestos de Fórmula (14) en donde m , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi, halógeno, ciano, o alquiltio, y X_1 es I, Br o Cl, pueden ser tratados de acuerdo con las condiciones que describen la conversión de los compuestos de

Fórmula (10) en compuestos de Fórmula (11), para obtener compuestos de Fórmula (15). De manera similar, los compuestos de Fórmula (14), en donde, R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcoxi, halógeno, ciano, o alquiltio, y X_2 es I, Br o Cl
 5 pueden tratarse de acuerdo con las condiciones que describen la conversión de los compuestos de Fórmula (12), para obtener compuestos de Fórmula (16).

Esquema 4



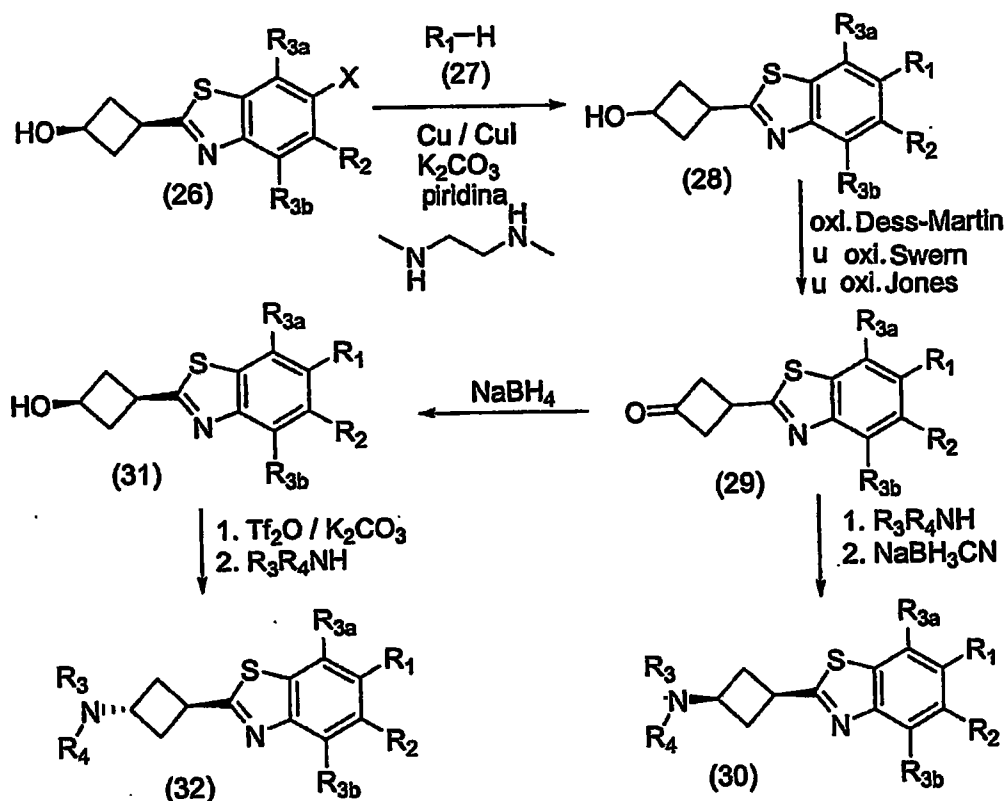
El Esquema 4 muestra una ruta alternativa para la generación de compuestos de Fórmula (11) a partir de compuestos de Fórmula (9), en donde m , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), y X_1 es I, Br o Cl. El tratamiento de (9) con un ácido o éster borónico y paladio bajo condiciones de Suzuki proveerá los compuestos de Fórmula (18). El tratamiento de los compuestos de Fórmula (18) con anhídrido triflico y una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de potasio en diclorometano, seguido del tratamiento con una amina de Fórmula R_4R_5NH y una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de potasio producirá compuestos de Fórmula (11). De manera similar, los compuestos de Fórmula (9) en donde m , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), y X_2 es I, Br o Cl al ser tratados con un ácido o éster borónico y paladio bajo condiciones de reacción de Suzuki proveerán los compuestos de Fórmula (19). Los compuestos de Fórmula (19) al ser tratados con anhídrido triflico y una base tal como pero sin limitarse a carbonato de potasio en diclorometano seguido del tratamiento con una amina de Fórmula R_4R_5NH y una base tal como pero sin limitarse a carbonato de potasio producirá los compuestos de Fórmula (12).



Como se plantea en el Esquema 5, los compuestos de Fórmula (8) al ser tratados con una solución que contiene el anión de isocianometilfosfonato de dietilo (generado por sí mismo a partir de reactivos de éster fosfónico de Fórmula (20) y una base tal como pero sin limitarse a hidróxido de sodio o metóxido de sodio) proveerán los compuestos de Fórmula (21). El uso de esta metodología de reacción se describe en Moskal, y cols. Recl. Trav. Pay Chem B. vol. 106(5), 137-141 (1987) y Yan, y cols. J. Medical Chemistry vol. 37(16), 2619-2622 (1994). La hidrólisis de los compuestos de Fórmula (21) bajo condiciones ácidas proveerá los aldehídos de Fórmula (22). El aldehído de compuestos de Fórmula (22) al ser tratado con una amina R_4R_5NH , en donde R_4 y R_5 son como se definió en la Fórmula (I), seguido del tratamiento con cianoborohidruro de sodio en metanol, triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano, o complejo borano-piridina en una mezcla de diclorometano y metanol proveerá los compuestos de Fórmula (23). Los compuestos de Fórmula (23) al ser tratados de acuerdo con las condiciones en el Esquema 2 que describen la reacción de Suzuki proveerán los compuestos de Fórmula (24) o (25) dependiendo de la sustitución apropiada de X_1 o X_2 .

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861. It is a formal address, and it begins with the words "I have the honor to acknowledge the receipt of your letter of the 28th inst."

Esquema 6



Como se plantea en el Esquema 6, los compuestos de Fórmula (26), en donde X es bromo o yodo y R_2 , R_{3a} y R_{3b} son como se definió en la Fórmula (I), al ser tratados con un compuesto de Fórmula (27), en donde R_1 es un grupo de Fórmula - L_2 - R_6 o un grupo de Fórmula - L_{3a} - R_{6a} - L_{3b} - R_{6b} en donde L_2 y L_{3a} son un enlace, R_6 y R_{6a} son heterociclos (en donde el heterociclo contiene un nitrógeno reactivo tal como piridazin-3(2H)-ona o piridin-2(1H)-ona) y L_{3b} y R_{6a} están definidos en la Fórmula (I), en presencia de polvo de cobre, yoduro de cobre, carbonato de potasio y piridina bajo condiciones de calentamiento proveerán compuestos de Fórmula (28). Cuando los compuestos de Fórmula (28) se someten a condiciones oxidativas tales como pero sin limitarse a peryodinano Dess-Martin ([87413-09-0], Aldrich Chemical Company), oxidación de Swern u oxidación de Jones como es conocido por la persona versada en la materia, proveerán compuestos de Fórmula (29). Cuando los compuestos de Fórmula (29) se tratan con una amina de Fórmula R_3R_4NH seguida de la adición de cianoborohidruro de sodio, proveerán los compuestos de Fórmula (30). De manera alternativa, los agentes reductores descritos en el Esquema 3 para la conversión de compuestos de Fórmula (13) en compuestos de Fórmula (14) también se pueden usar para esta transformación. Cuando se tratan los compuestos de Fórmula (29) con borohidruro de sodio u otro agente reductor apropiado conocido por la persona

versada en la materia, proveerán compuestos de Fórmula (31). Cuando se tratan los compuestos de Fórmula (31) con anhídrido trifluorometanosulfónico (también conocido como anhídrido triflico) en presencia de una base tal como pero sin limitarse a carbonato de potasio seguida del tratamiento con una amina de

5 Fórmula R_3R_4NH proveerán compuestos de Fórmula (32). Los compuestos de Fórmula (30) y (32) son representativos de los compuestos de la presente invención pero contienen diferentes configuraciones estereoquímicas.

Los compuestos ciclobutanonitrilo (4) están disponibles mediante rutas conocidas o están disponibles comercialmente. Por ejemplo, 3-metileno

10 ciclobutanocarbonitrilo (número CAS 15760-35-7) está disponible comercialmente de Maybridge Plc, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34 0HW, Reino Unido, y de Ryan Scientific, Inc., P O Box 845, Isle of Palms, SC, 29451, USA. 1-metil-3-metilenciclobutanocarbonitrilo (número CAS 32082-16-9) está disponible a través de los métodos descritos en "Methods of preparing 2- and 3-functionally

15 substituted metilenciclobutanes via the cycloaddition of allene with acrylic acid derivatives" de Men'shchikov, V. A. (Otkrytoe Aktsionernoe Obshchestvo "Vserossiiskii Nauchno-Issledovatel'skii Institut Organicheskogo Sintez", Rusia), y encontrados en Chemical Abstracts Número 137:310640; y la solicitud de Patente Rusa RU 2000-103966. La síntesis de 1-metil-3-metilenciclobutanocarbonitrilo

20 también se describe en "Cyclobutane Carboxamide Inhibitors of Fungal Melanin: Biosynthesis and their Evaluation as Fungicides" Jennings, y cols. Bioorganic & Medicinal Chemistry 8 (2000) 897-907; esta referencia también describe la síntesis de 3-metilen-1(trifluorometil)ciclobutanocarbonitrilo, 1-cloro-3-metilenciclobutanocarbonitrilo, y describe un método de síntesis general de

25 análogos 1-sustituidos de (4). El 1-cloro-3-metilenciclobutanocarbonitrilo también esta disponible mediante métodos descritos en Bienfait, y cols. Tetrahedron (1991), 47(38), 8167-76. La conversión de compuestos clorados tales como 1-cloro-3-metilenciclobutanocarbonitrilo a compuestos fluorados tales como 1-fluoro-3-metilenciclobutanocarbonitrilo es bien conocido, por ejemplo mediante

30 tratamiento con el ion fluoruro. Los compuestos (4) se pueden convertir en los compuestos (5) y en compuestos de la invención de Fórmula general (I) mediante las rutas descritas en los Esquemas 1-5 y descritas aquí.

Los compuestos de ácido ciclobutanocarboxílico (5) también están disponibles mediante rutas conocidas o están disponibles comercialmente. Por ejemplo, el

35 ácido 1-hidroxi-3-metilenciclobutanocarboxílico se describe en Della, y cols. Journal of the American Chemical Society (1994), 116(14), 6159-6166. Otros

compuestos (5) han sido descritos en Jennings, y cols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8 (2000) 897-907, por ejemplo ácido 1-metil-3-metilenciclobutanocarboxílico y ácido 1-etil-3-metilenciclobutanocarboxílico; esta referencia provee un método general para la conversión del ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico disponible comercialmente (Chemical Abstracts número 15760-35-7, disponible de Ryan Scientific, Inc., P O Box 845, Isle of Palms, SC, 29451, USA, y otras fuentes) en una variedad de ácidos 3-metilenciclobutanocarboxílicos 1-sustituidos. En esta transformación, el ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico se desprotona con una base tal como litio diisopropilamida u otra base, en un solvente tal como THF, seguido del tratamiento con un reactivo electrofílico. Reactivos electrofílicos adecuados son yoduro de etilo, TosMIC (toluenmetilisocianuro), CNBr, y similares.

Los ésteres de los compuestos ácidos ciclobutanocarboxílicos (5) están disponibles mediante rutas conocidas o están disponibles comercialmente, y estos pueden ser hidrolizados a los compuestos ácido ciclobutanocarboxílicos (5) bajo condiciones básicas (NaOH) o condiciones ácidas (HCl). Por ejemplo, el metil éster del ácido ciclobutanocarboxílico, 1 -ciano-3-metilen-, (Chemical abstracts número 116546-99-7) esta disponible para hidrólisis a ácido 1-ciano-3-metilenciclobutanocarboxílico.

Los compuestos 2-aminobencenotiol de Fórmula (2) están disponibles a partir de una variedad de rutas o están disponibles comercialmente. Ejemplos de compuestos (2) incluyen 2-amino-5-(dimetilamino)bencenotiol (Chemical Abstracts número 860766-72-9, ver Zincke, Th.; Muller, Joh. Marburg, Ber. (1913), 46, 775-86); Bencenotiol, 2-amino- 5-cloro-3-metoxi-, clorhidrato (Chemical Abstracts número 859032-36-3, ver Takahashi, Torizo; Shibasaki, Juichiro; Okada, Jutaro. *Syntheses of heterocyclic compounds of nitrogen*. L. Yakugaku Zasshi (1951), 71, 41-4.); Herz, Richard; 2-amino-5-(fenilamino)bencenotiol (Chemical Abstracts número 858833-38-2; ver Friedlaender, Paul. *Aryl mercaptan derivatives*. (1923), DE 491224); 4-amino-3-mercaptobenzonitrilo (Chemical Abstracts número 802559-53-1, ver Bogert, Marston T.; Husted, Helen G. *Tiazols*. XVIII. *Synthesis of 2-phenylbenzotiazol-5-carboxylic acid and derivatives*. *Journal of the American Chemical Society* (1932), 54, 3394-7); 2-amino-5-etoxibenzenethiol (Chemical Abstracts número 785727-27- 7, ver Wilde, Richard G.; Billheimer, Jeffrey T.; Germain, Sandra J.; Gillies, Peter J.; Higley, C. Anne; Kezar, Hollis S., III; Maduskuie, Tomas P.; Shimshick, Edward S.; Wexler, Ruth R. *Acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors: ureas bearing heterocyclic groups*

bioisosteric for an imidazole. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1995), 5(2), 167-72); 2-amino-5-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzenethiol (Chem. Abstracts número 749216-22-6, disponible comercialmente de Enamine, 23 Alexandra Matrosova Street, Kiev, 01103); éster metílico del ácido 3-amino-4-mercapto-benzoico, descrito en Dannley, y cols. Canadian J. Chem. vol. 43; (1965) 2610-2612); 2-amino-5-benciloxi-benzenotiol, descrito en Sugano, y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett. vol. 6 (1996), pp. 361-366.

Adicionalmente, los compuestos 2-aminobenzenotiol de Fórmula (2) están disponibles mediante hidrólisis básica de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas, como se describe en el Ejemplo 1a, o hidrólisis ácida. Se ha descrito una amplia variedad de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas, y los métodos de preparación son conocidos para aquellos versados en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos de métodos generales de preparación de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas a partir de anilinas (las cuales son por sí mismas ampliamente disponibles comercialmente) pueden encontrarse en "Development of a Manufacturing Process for Sibenadet Hydrochloride, the Active Ingredient of Viozan" Giles, y cols. Organic Process Research & Development, vol. 8(4), 628-642 (2004), y "Synthesis and Evaluation of Non-Catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonists: Benzimidazol-2-one, Benzoxazol-2-one, and the Highly Potent Benzothiazol-2-one 7-Ethylamines" Weinstock, y cols., Journal of Medicinal Chemistry (1987), 30, pp1166-1176.

Los compuestos e intermediarios de la invención se pueden aislar y purificar mediante métodos bien conocidos por aquellos versados en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como del de sílice, alucina, o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía de capa delgada, destilación a varias presiones, sublimación el vacío, y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5a Ed. (1989), de Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno básico mediante el cual puede tratarse el compuesto con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto se puede hacer reaccionar con un ácido a temperatura ambiente o una temperatura mayor para proveer la sal deseada, la cual es

depositada, y se recolecta mediante filtración después del enfriamiento. Ejemplos of ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico, bencensulfónico, carbónico, fumárico, maleico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o ácido hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares.

Composiciones de la Invención

10 La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden compuestos de la invención formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones
15 farmacéuticas se pueden formular para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa un material encapsulante o auxiliar de formulación, de cualquier tipo, no tóxico, inerte, sólido, semisólido, diluyente o relleno líquido. Algunos ejemplos de
20 materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites
25 tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica;
30 solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes, preservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición,
35 de acuerdo con el juicio de una persona versada en el arte de las formulaciones.

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y a otros mamíferos de manera oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un aerosol oral o nasal. El término "parenteral", como se utiliza aquí, se refiere a modos de administración que incluyen infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra esternal, subcutánea, intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es frecuentemente deseable retardar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de un material amorfo o cristalino con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de un fármaco administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 5 Si se desea, y para una distribución más efectiva, los compuestos de la invención se pueden incorporar en sistemas de liberación lenta o entrega dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Estos se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas
- 10 estériles, que pueden disolverse en agua estéril o otros medios inyectables estériles, inmediatamente antes de su uso.

- Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de
- 15 la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

- 20 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio estéril inyectable justo antes del uso.

- 25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable también puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico,
- 30 parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, la solución U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles no volátiles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear
- 35 cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos.

the first thing I noticed when I stepped out of the car was the cold. It was a sharp contrast to the warm blanket I had been sitting under. The air was crisp and clear, and I could see the stars in the night sky. I took a deep breath and felt a sense of peace wash over me. The world was so quiet, and I was alone. It was a strange feeling, but I liked it.

I walked for a while, feeling the cool ground beneath my feet. The stars were so bright, and I could see the Milky Way stretching across the sky. I had never seen it so clearly before. It was like a giant river of light, and it was so beautiful. I stopped for a moment and looked up at the stars. They were so far away, but they were so close to me. I felt a sense of wonder and awe. The universe was so big, and I was so small. It was a humbling experience, and I felt grateful for the moment.

I continued to walk, and the stars were still so bright. I could see the constellations, and I knew their names. It was like I had been taught a secret language. The stars were my friends, and I was talking to them. I felt a sense of connection, and I was no longer alone. The world was so quiet, and I was so happy. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step.

I walked until I was tired, and the stars were still so bright. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step. The world was so quiet, and I was so happy. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step.

I walked until I was tired, and the stars were still so bright. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step. The world was so quiet, and I was so happy. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step. The world was so quiet, and I was so happy. I had found a place where I belonged, and I was so grateful for it. The stars were my guide, and I was following them. I was on a journey, and I was so excited for the next step.

Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosis sólida, se mezclan uno o
 5 más compuestos de la invención con al menos un portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o modificadores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales
 10 como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h)
 15 absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como relleno
 20 en cápsulas de gelatina de relleno suave y duro utilizando lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosis sólida de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cascarones tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación
 25 farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de materiales que pueden ser útiles para retardar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

30 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se derriten en la cavidad rectal o
 35 vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosis líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosis líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente empleados en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes 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, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes.

Las formas de dosis para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante o amortiguador necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como es conocido en el arte, los liposomas generalmente se derivan

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861. It is a very important document, as it sets out the President's policy for the new year. The President states that he is pleased to see the Congress assembled, and that he is confident that the country is in a good position to meet the challenges of the future. He also mentions the recent election of Abraham Lincoln as President, and expresses his confidence in the new administration.

[illegible]

1. The first step in the process of the investigation is the identification of the problem. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must identify the problem and the scope of the investigation. The investigator must also identify the objectives of the investigation and the methods to be used. The investigator must also identify the resources available for the investigation.

[Faint, illegible text from bleed-through]

1. The first of these is the fact that the Commission has not yet received any information from the Government of the Democratic Republic of the Congo regarding the situation in the country.

[illegible]

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

[illegible]

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

1980-1981

15-00000

de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma

5 de liposomas pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, preservantes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos usados separadamente o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en el arte. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York,

10 N. Y., (1976), p 33 y sig.

Las formas de dosis para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante, amortiguador o propulsor, que se requiera. Las

15 formulaciones oftálmicas, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones se contemplan dentro del alcance de esta invención. También se contemplan las composiciones líquidas acuosas que comprenden compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en la forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables derivados de ácidos inorgánicos u

20 orgánicos. El término "sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables", como se usa aquí, se refiere a sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos de Fórmula (I) los cuales, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación o respuesta

25 alérgica, y similares, están conmesuradas con una relación riesgo/beneficio razonable, y son efectivas para el uso que se pretende.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación o

30 respuesta alérgica, y similares, y están conmesuradas con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Las sales de adición ácida representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-
 5 hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Las sales preferidas de los compuestos de la invención son las sales tartrato y clorhidrato.

10 Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, 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 cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo
 15 tales como bromuro de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles en agua o aceite o dispersables.

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
 20 tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de compuestos de esta invención haciendo reaccionar un fragmento que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente
 25 aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares, y cationes no tóxicos de amonio cuaternario y amina incluyendo, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio,
 30 metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

El término "éster farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a
 35 ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen

aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto padre o una sal del mismo. Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁ a C₆ y ésteres de cicloalquilo C₅ a C₇, aunque se prefieren ésteres de alquilo C₁ a C₄.

- 5 Los ésteres de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, dichos ésteres se pueden unir a grupos hidroxilo mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con un ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de los compuestos que
- 10 contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante la reacción del compuesto con base tal como trietilamina y un haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. Éstos también se pueden preparar mediante la reacción
- 15 del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico.

- El término "amida farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, alquilaminas primarias
- 20 de C₁ a C₆ y dialquil aminas secundarias de C₁ a C₆. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en la forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoníaco, alquil-amidas primarias de C₁ a C₃ y dialquil-amidas secundarias de C₁ a C₂. Las amidas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de
- 25 acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos amina primaria o secundaria mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido arilo, haluro de acilo, o haluro de arilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres
- 30 farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante la reacción del compuesto con una base tal como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitclohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina, dietilamina, piperidina. También se pueden preparar mediante reacción del
- 35 compuesto con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico bajo condiciones deshidratantes como con adición de tamices moleculares. La

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

composición puede contener un compuesto de la invención en la forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable " o "profármaco", como se usa aquí, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica, y similares, están conmesurados con una relación riesgo/beneficio aceptable, y son efectivas para el uso que se pretende. Los profármacos de la invención se pueden transformar rápidamente *in vivo* a un compuesto padre de Fórmula (I), por ejemplo, mediante la hidrólisis en sangre. Una discusión minuciosa se provee en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), incorporados aquí por referencia.

La invención contempla compuestos farmacéuticamente activos sintetizados químicamente o formados mediante biotransformación *in vivo* en compuestos de Fórmula (I).

Métodos de la Invención

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para tratar y prevenir ciertas enfermedades y desórdenes en humanos y animales. Como una consecuencia importante de la habilidad de los compuestos de la invención para modular los efectos de los receptores 3 de histamina en las células, los compuestos descritos en la invención pueden afectar procesos fisiológicos en humanos y animales. De esta manera, los compuestos y composiciones descritas en la invención son útiles para tratar y prevenir enfermedades y desórdenes modulados por los receptores 3 de histamina. De manera típica, el tratamiento o prevención de dichas enfermedades y desórdenes se puede efectuar modulando selectivamente los receptores 3 de histamina en un mamífero, mediante la administración de un compuesto o composición de la invención, solo o en combinación con otro agente activo como parte de un régimen terapéutico.

Los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitándose a aquellos especificados en los ejemplos, poseen afinidad por los receptores 3 de histamina y por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades o condiciones tales como trastorno

de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), déficits en atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos de la esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en desórdenes psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia, ataques, rinitis alérgica, y asma, quinetosis, mareo, enfermedad de Meniere, desórdenes vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, diabetes tipo II, Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dolor, incluyendo dolor neuropático, neuropatía, desórdenes del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, jet lag, abuso de fármacos, alteración de la conducta, desorden bipolar, depresión, desorden obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, y carcinoma medular de tiroides, melanoma, y síndrome de ovario poliquístico. La habilidad de los moduladores del receptor 3 de histamina, y en consecuencia de los compuestos de la invención, para prevenir o tratar dichos desórdenes se demuestra mediante ejemplos encontrados en las siguientes referencias.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), y los déficits de atención, se pueden demostrar mediante Cowart, y cols. J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., y cols. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., y cols. Behavioural Brain Research (2002), 131(1,2), 151-161; Yates, y cols. JPET (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazoil Histamine H₃ Receptor Ligands"; Ligneau, y cols. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Tozer, M. Expert Opinion Therapeutic Patents (2000) 10, p. 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs (1999) 1, pages 524-527; Shaywitz y cols., Psychopharmacology, 82:73-77 (1984); Dumery y Blozovski, Exp. Brain Res., 67:61-69 (1987); Tedford y cols., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275:598-604 (1995); Tedford y cols., Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); and Fox, y cols., Behav. Brain Res., 131:151-161 (2002); Glase, S. A., y cols. "Attention deficit hyperactivity disorder: patophysiology and design of new treatments." Annual Reports in Medicinal Chemistry (2002), 37 11-

20; Schweitzer, J. B., y Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" *Current Opinion in Investigative Drugs* (2002) 3, p. 1207.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar la demencia, y las enfermedades con déficits de memoria y aprendizaje, se puede demostrar mediante "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., y cols. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H₃ receptor (H₃R) antagonist with cognition enhancing properties in rats." Fox, G. B.; *Inflammation Research* (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., y cols. "Histamine H₃ antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" *Behavioural Brain Research* 154 (2004) 211-219; Onodera, y cols. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1998), 357, 508-513; Prast, y cols. *Brain Research* (1996) 734, 316-318; Chen, y cols. *Brain Research* (1999) 839, 186-189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, y cols. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, p107-113.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia, y los déficits cognitivos, puede demostrarse mediante Fox, G. B., y cols. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190 y mediante "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H₃ receptor antagonists thioperamide and ciproxifan." Browman, Kaitlin E., y cols. *Behavioural Brain Research* (2004), 153(1), 69-76; "H₃ receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization."; Komater, V. A., y cols. *Psychopharmacology* (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H₃ receptor in rat brain" *British Journal of Pharmacology* (1995), 114(8), pp. 1523-1524; Passani, y cols. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*

100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

(2000) 24, p107-113; Morriset, S., y cols. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1999) 288, páginas 590-596.

- 5 La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar la disfunción en desórdenes psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, y deterioro cognitivo leve se pueden demostrar mediante Meguro, y cols. Pharmacology, Biochemistry and Behavior (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., y cols. "Pharmacological and behavioral
- 10 properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist" Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Huang, Y.-W., y cols. "Effect of the histamine H3- antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats" Behavioural Brain Research 151 (2004) 287-293; Mazurkiewicz-Kwilecki y
- 15 Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, y cols., Neuroscience (1997) 82, 993-997; Haas, y cols., Behav. Brain Res. (1995) 66, p. 41-44; De Almeida e Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986), 283, p. 193-198; Kamei y cols., Psychopharmacology, (1990) 102, p. 312-318; Kamei and Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, p. 437-482; Schwartz y cols.,
- 20 Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; y Wada, y cols., Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

- La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar epilepsia, y ataques, se puede
- 25 demostrar mediante Harada, C, y cols. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63 p, 143-146; así como Yokoyama, y cols., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, p. 129-133; Yokoyama, y cols. European Journal of Pharmacology (1994) 260, p. 23; Yokoyama and linuma, CNS Drugs (1996) 5, p.
- 30 321; Vohora, Life Sciences (2000) 66, p. 297-301; Onodera y cols., Prog. Neurobiol. (1994) 42, p. 685; Chen, Z., y cols. "Pharmacological effects of carcinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor",
- 35 Progress in Drug Research (1995) 45, p. 170-165; Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, p. 127; H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and

Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", *CNS Drugs*, 5(5): 321-330 (1995); and K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Inuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(C):70-73 (1995); Yawata, y cols. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" *Molecular Brain Research* 132 (2004) 13-17.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar rinitis alérgica, y asma, se puede demostrar mediante McLeod, R.L., Mingo, G. G., Herczku, C, DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, JA, "Combined histamine H₁ and H₃ receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" *Am. J. Rhinol.* (1999a) 13, p. 391- 399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) *Progress in Respiratory Research* (2001), 31 (in *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), pp. 133-136; A. Delaunois A., y cols., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs," *European Journal of Pharmacology* (1995) 277, p. 243-250; Dimitriadou, y cols., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen," *Clinical Science* (1994), 87, p. 151-163.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar quinetosis, mareo, enfermedad de Meniere, desórdenes vestibulares y vértigo, se puede demostrar mediante Pan, y cols. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, y cols. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1999) 21(4), 285-289; y mediante R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor," *Progress in Drug Research* (1995), 45, p. 170-165, Lozada, y cols. "Plasticity of histamine H₃ receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" *BioMedCentral Neuroscience* 2004, 5:32.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar obesidad, diabetes, diabetes tipo II, Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, y síndrome metabólico,

se puede demostrar mediante Hancock, A.A. " Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist" *European Journal of Pharmacology* (2004) 487, 183-197; Hancock, A.A., y cols. " Histamine H₃ antagonists in models of obesity" *Inflamm. res.* (2004) 53, Supplement 1 S47-S48; así como mediante E. Itoh, M. Fujimiay, y A. Inui, "Thioperamide, A histamine H₃ receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," *Biol. Psych.* (1999) 45(4), p. 475-481 ; S.I. Yates, y cols., "Effects of a novel histamine H₃ receptor antagonist, GT- 2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscience, 102.10:219 (November, 2000); and C. Bjening, y cols., "Periferally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39 (Noviembre, 2000); Sakata T; y cols. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats." *Brain research* (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar el dolor, incluyendo dolor neuropático y neuropatía, se puede demostrar mediante Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. *British Journal of Pharmacology* (1994), 111(4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain." *Farmacia*, (2001), 49(2), 23-30, 76.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar desórdenes del sueño, incluyendo narcolepsia y somnolencia patológica, y jet lag, se puede demostrar mediante Barbier, A. J., y cols. "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H₃ antagonist" *British Journal of Pharmacology* (2004) 1-13; Monti y cols., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, 31-35; Lin y cols., *Brain Res.* (1990) 523, p. 325-330; Monti, y cols., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, p. 31-35; Ligneau, y cols. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Sakai, y cols., *Life Sci.* (1991) 48, p. 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, y cols., *Neuroscience* (1998) 44, 465-481 ; Wada, y cols., *Trends in Neuroscience* (1991) 14, p. 415; y Monti, y cols., *Eur. J. Pharmacol.* (1991), 205, p. 283; Dvorak, C, y cols. "4-Fenoxipiperidinas: Potent, Conformationally

Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry (2005) 48, 2229-2238.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar el abuso de fármacos. La
 5 anfetamina es un estimulante de abuso en humanos. Ésta, y fármacos de abuso similares estimulan la actividad locomotora en los animales, y se ha encontrado que el antagonista de H₃ tioperamida suprime la estimulación locomotora inducida por la anfetamina; por lo tanto se presume que los antagonistas de H₃ son útiles para tratar el abuso de fármacos como se puede demostrar mediante Clapham J.;
 10 Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H₃ receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", European journal of pharmacology (1994), 259(2), 107-14.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar la alteración de la conducta, el
 15 desorden bipolar, la depresión, el desorden obsesivo compulsivo, y el síndrome de Tourette, se puede demostrar mediante Lamberti, y cols. British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, y cols., Psychopharmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar la enfermedad de Parkinson
 20 (una enfermedad en donde los pacientes tienen déficits en la habilidad para iniciar movimientos, y el cerebro de los pacientes tiene bajos niveles de dopamina) se puede demostrar mediante Sanchez-Lemus, E., y cols. "Histamine H₃ receptor activation inhibits dopamine D₁ receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal
 25 slices" Neuroscience Letters (2004) 364, p. 179-184; Sakai, y cols., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., y cols. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 313:176-190, 2005;
 30 Chen, Z., y cols. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580.

La habilidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos especificados en los ejemplos, para tratar carcinoma medular de tiroides, melanoma, síndrome de ovario poliquístico, se pueden demostrar mediante Polish
 35 Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H₃-receptors in

the proliferation of neoplastic cells in vitro," Med. Sci. Monitor (1998) 4(5): 747-755; and CH. Fitzsimons, y cols., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," Inflammation Res. (1998) 47 (Suppl 1):S50-S51.

- 5 Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una condición o desorden que afecte la memoria o la cognición, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer's, el trastorno de hiperactividad y déficit de atención, la esquizofrenia, o los déficits cognitivos de la esquizofrenia.

10 Los niveles de dosis actual de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del (los) compuesto(s) activo(s) que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración particulares. El nivel de dosis seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, la severidad de la condición que está siendo tratada y la

15 condición e historia medica previa del paciente que está siendo tratado. Sin embargo, se puede iniciar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado.

20 Al usarse en el anterior tratamiento o en otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, en donde dichas formas existan, en forma de sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más portadores

25 farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar desórdenes, en una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención se decidirá por el médico tratante de

30 acuerdo con el juicio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente efectiva para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el desorden que se está tratando y la severidad del desorden; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo y la dieta del

35 paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de

excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentalmente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, puede iniciarse con dosis del compuesto a niveles inferiores a los
5 requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado.

Para el tratamiento o la prevención de la enfermedad, la dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un humano o animal inferior puede variar desde alrededor de 0.0003 hasta alrededor de 30 mg/kg/día. Para los
10 propósitos de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el rango desde alrededor de 0.0003 hasta alrededor de 1 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para los propósitos de la administración; en consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis
15 diaria.

Los compuestos y las composiciones de la invención también son útiles como herramientas de diagnóstico. La habilidad de PET (Tomografía por emisión de positrones) y sPECT para verificar el grado de ocupación del receptor en los humanos y animales por ligandos endógenos (tales como histamina para el
20 receptor de histamina H₃) o fármacos (como con un fármaco usado clínicamente que afecta los niveles de histamina en el cerebro) es ampliamente reconocida. Esto constituye el uso de PET como un biomarcador para evaluar la eficacia de las intervenciones farmacológicas con fármacos.

El tema y uso de ligandos emisores de positrones para estos propósitos ha sido
25 revisado de manera general, por ejemplo en "PET ligands for assessing receptor occupancy in vivo" Burns, y cols. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2001), 36, 267-276; "Ligand- receptor interactions as studied by PET: implications for drug development" de Jarmo Hietala, Annals of Medicine (Helsinki) (1999), 31(6), 438-443; "Positron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug
30 discovery, research and development" Burns, y cols. Current Opinion in Chemical Biology (1999), 3(4), 388-394. Los compuestos de la invención, sintetizados con ¹¹C, ¹⁸F, u otros isótopos emisores de positrones son herramientas de ligando adecuadas para PET; varios reactivos emisores de positrones se han sintetizado, están disponibles, y son conocidos para aquellos versados en la materia.
35 Compuestos especialmente adecuados de la invención para este uso son

aquellos en donde se puede incorporar un grupo $^{11}\text{CH}_3$ mediante la reacción con $^{11}\text{CH}_3\text{I}$. Adicionalmente, compuestos especialmente adecuados del uso son aquellos en donde se puede incorporar un grupo ^{18}F en el compuesto mediante reacción con el anión fluoruro ^{18}F . La incorporación de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ se puede llevar a

5 cabo de acuerdo a un método tal como el descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ por el $^{12}\text{CH}_3\text{I}$ usado en el Ejemplo 51. De manera similar, otros análogos, en donde los compuestos de Fórmula (1), en donde R_6 , R_{6a} , o R_{6b} son pirazol-4-il o pirazol-2-il se pueden tratar con base y $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ para preparar ligandos para su uso en estudios PET. Para la incorporación de ^{18}F en los compuestos o

10 composiciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I), en donde $\text{R}_4\text{R}_5\text{N}$ es 4-hidroxipiperidina o 4-hidroximetilpirrolidina, pueden ser tratados con anhídrido metanosulfónico o anhídrido triflico y una base en un solvente inerte tal como diclorometano, y el compuesto resultante (un metanosulfonato o triflato) se puede tratar con fluoruro- ^{18}F mediante métodos bien conocidos para aquellos

15 versados en el arte de la química orgánica sintética o química medicinal. Entre los compuestos de la invención que son adecuados para su uso como ligandos para estudios PET están los isótopos ^{18}F y ^{11}C de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a

Trans-6-(1-(^{11}C)metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;

20 Trans-2-{3-[(2S)-2-(^{18}F)fluorometil]pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

Trans-2-{3-[(2S)-2-(^{18}F)fluorometil]pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;

25 Trans-2-[3-(4-(^{18}F)fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-(^{18}F)fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;

Trans-Metil-{3-[6-(1-(^{11}C)metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-propilamina;

30 Trans-6-(1-(^{11}C)Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;

NOT

Trans-2-[3-(4-(¹⁸F)Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol; y

Trans-2-[3-(4-(Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil)-6-(1-(¹¹C)metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol.

- 5 Los compuestos y procesos de la invención se entenderán de mejor manera mediante referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser una ilustración y no una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS DE REFERENCIA

Ejemplo de Referencia 1

10

ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico

Se mezclaron 3-Metilenciclobutanocarbonitrilo (No. CAS 15760-35-7, 33.84 g, 0.368 mol), hidróxido de sodio (38 g, 0.95 mol) y agua (50 mL) y se calentaron a 110°C durante 30 min para dar una mezcla de dos fases. Se adicionó hidróxido de tetrabutylamonio (40 % p en agua, 0.7 mL) y la fase orgánica se volvió café.

- 15 Durante 10 minutos, se liberó gas, y las dos fases se mezclaron bien para dar una solución homogénea café clara. Se continuó el calentamiento a 110 °C durante dos días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente a 0 °C. Se adicionó muy lentamente ácido clorhídrico concentrado (95 mL) para ajustar el pH a 0.5-1.0. Se formó una lechada blanca, que se extrajo con éter (500 mL x 2). La capa orgánica se secó (sobre Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite. Este aceite se destiló y se recolectó a 108°C - 110°C para dar un líquido incoloro (27.74 g, 68% de rendimiento).

20

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.77 - 4.88 (m, 2 H), 3.10 - 3.24 (m, 1 H), 2.86 - 3.09 (m, 4 H).

25

Ejemplo de Referencia 2

Cloruro del ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico

En un balón de fondo redondo de 50 mL equipado con un embudo de adición y un condensador de agua con un tubo de secado, se cargó el ácido carboxílico preparado anteriormente (26.19 g, 0.234 mol). Se adicionó cloruro de tionilo (20.5 mL, 0.281 mol, 1.2 equiv) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite 90°C) durante 3 h y posteriormente se enfrió a temperatura

30

ambiente. El condensador se reemplazó con una cabeza de destilación y la mezcla se destiló al vacío. Se recolectó un líquido claro incoloro a 43-45°C (23 g, 75% de rendimiento).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.85 - 4.93 (m, 2H), 3.50 - 3.63 (m, 1H), 2.95 - 3.19 (m, 4H).

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 1A

2-Amino-5-bromo-bencenotiol

10 Se mezclaron 6-Bromo-2-benzotiazolinona (4.65g, 20.0 mmol) e hidróxido de sodio (15.4 g, 0.385 mol) en 40 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para formar una lechada, posteriormente se calentó

15 a 100°C y se volvió una solución clara. Se continuó agitando la mezcla a 100 °C

durante toda la noche tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, el pH de la solución se ajustó a 6 con ácido acético (22 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó tres veces (3x) con agua y se secó al vacío para dar 4.60 g del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.23 (s, 1 H), 6.98 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 5.41 (br, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 203/205, (M+H)⁺ = 406.

Ejemplo 1B

6-Bromo-2-(3-metilen-ciclobutil)-benzotiazol

25 Se pesó el producto del Ejemplo 1A (1.0g, 4.90 mmol) en un balón de fondo redondo de 100 mL y se adicionó p-toluensulfonato de pirridio (0.37g, 1.47 mmol). El balón se sometió a alto vacío durante toda la noche. Se adicionó para-xileno

(50 mL), seguido de trietilamina (0.68 mL, 4.9 mmol). La mezcla se agitó rápidamente a 50°C para dar una solución casi clara. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución de cloruro de 3-metilen-ciclobutanocarbonilo (0.64 g, 4.9 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento de literatura, JACS, 1959, 81, 2723-2728) en 10 mL de xileno durante 15 minutos. La temperatura se incrementó a 140°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguida de la adición de acetato de etilo (100 mL). La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (hexano 20% en diclorometano) para dar el compuesto del título (1.03 g, 75%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.82, 2.03 Hz, 1H), 4.83 - 4.98 (m, 2H), 3.83 - 4.04 (m, 1H), 3.10 - 3.35 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 279/281.

15

Ejemplo 1C

3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanona

El producto del Ejemplo 1B (931 mg, 3.33 mmol) y tetróxido de osmio (28 mg, cat.) se disolvieron en 30 mL de THF y 15 mL de agua. La solución se enfrió a 0°C. Se adicionó peryodato de sodio (1.5 g, 7.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se detuvo con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía (20% de hexano en diclorometano) para dar el compuesto del título (710 mg, 76%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (d, J=1.87 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.74 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.73, 1.87 Hz, 1 H), 3.96 - 4.10 (m, 1 H), 3.54 - 3.76 (m, 4H). EM: (M+H)⁺= 281/283

Ejemplo 1 D

Cis-3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol

El producto del Ejemplo 1C (710 mg, 2.52 mmol) se disolvió en 50 mL de THF anhidro y se enfrió a 0°C. Se adicionó lentamente L-selectride (1.0 M en THF, 3.02 mL, 3.02 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos,

THE SECRETARY OF THE ARMY
WASHINGTON, D. C.

TO THE SECRETARY OF THE ARMY
FROM THE SECRETARY OF THE ARMY
SUBJECT: [Illegible]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

posteriormente se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo con hidróxido de sodio 1 N (20 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto crudo, el cual se utilizó en el siguiente

5 paso sin purificación adicional.

Ejemplo 1E

Trans-6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El producto del Ejemplo 1D (2.52 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL). Se adicionó carbonato de potasio (696 mg, 5.04 mmol) seguido de anhídrido

10 trifluorometansulfónico (551 µl, 3.27 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, posteriormente se adicionó otra porción de carbonato de potasio (1.74 g, 12.6 mmol), seguida de L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en: R. Altenbach y cols., WO 2004043458, y Y. Pu y cols., Organic Process Research &

15 Development, 9(1), 45-50, 2005) (1.18 g, 5.04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente la reacción se detuvo con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en

20 columna (hidróxido de amonio 0.5% y metanol 5% en diclorometano) para dar 394 mg (45%) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.90 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.75, 1.99 Hz, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 2.61 - 2.79 (m, 3H), 2.42 - 2.57 (m, 2H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 1.88 -

25 2.02 (m, 1 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.39 - 1.54 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.14 Hz, 3H). EM: (M+H)⁺ = 351/353.

Ejemplo 1F

Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Se calentó una solución del producto del Ejemplo 1E (40 mg, 0.114 mmol), ácido

30 pirimidin-5-borónico (No. CAS 109299-78-7) (21 mg, 0.169 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (8 mg, 0.01 mmol) y carbonato de potasio (47 mg, 0.34 mmol) en 1 mL de isopropanol a 85°C durante toda la noche con agitación. Posteriormente se detuvo la reacción con agua y se extrajo tres veces

con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluída con 0.35% de hidróxido de amonio y 3.5% de metanol en diclorometano) para dar 33 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 9.02 (s, 2H), 8.12 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.44, 1.99 Hz, 1 H), 3.83 - 3.94 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 1 H), 2.99 - 3.14 (m, 1H), 2.64 - 2.85 (m, 3H), 2.43 - 2.64 (m, 2H), 2.23 - 2.40 (m, 1H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 1.42 - 1.56 (m, 1 H), 1.14 (d, J=4.91 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351.

Ejemplo 2

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

Ejemplo 2A

2,6-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

Una solución de 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (5.10 g, 27.4 mmol) en éter anhidro (160 mL) enfriada a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butilitio (4.1 mL, 10 M en hexano) y se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se adicionó gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (10.2 g, 54.8 mmol) en 20 mL de éter a -78°C y se agitó -78°C durante 3 horas. En la mezcla, la reacción se detuvo con 10 mL de isopropanol, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se adicionaron 150 mL de una solución saturada acuosa de NaCl. La fase acuosa se separó y extrajo con diclorometano (100 mL X 6). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el compuesto del título como un aceite café claro (6.29 g, 98.4%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.92 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 1.34 (s, 12 H). EM: (M+H)⁺=234.

Ejemplo 2B

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidin-5-borónico.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=7.67 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.67 Hz, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 1 H) 2.98 - 3.13 (m, 1 H) 2.64 - 2.84 (m, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.43 - 2.59 (m, 2 H) 2.26 - 2.40 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 1.61 - 1.75 (m, 1 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.13 (t, J=5.37 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 378.

10

Ejemplo 3

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-

1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico (No. CAS
15 89641-18- 9) por ácido pirimidin-5-borónico.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3H) 4.05 (s, 3 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 3.45 - 3.59 (m, 1 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 2.65 - 2.82 (m, 3 H) 2.47 - 2.62 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 1 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.67 -
20 1.76 (m, 1 H) 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 1.14 (d, J=5.83 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 411.

Ejemplo 4

Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-
benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (Frontier
25 Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por ácido pirimidin-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.08 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.57 (dd, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.67 - 2.85 (m, 2 H) 2.46 - 2.64 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1
30 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 1.82 - 1.89 (m, 1 H) 1.65 - 1.79 (m, 1 H) 1.44 - 1.63 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 381.

Ejemplo 5

Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-4-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido piridina-4-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, J=6.24 Hz, 2 H) 8.12 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.42, 1.87 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=4.52, 1.72 Hz, 2 H) 3.85 - 3.93 (m, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.01 - 3.13 (m, 1 H) 2.69 - 2.84 (m, 2 H) 2.46 - 2.61 (m, 2 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.14 (d, J=5.62 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 350.

Ejemplo 6

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F sustituyendo ácido 2-metoxipiridina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=9.15, 2.71 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=9.15 Hz, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.48 - 3.60 (m, 1 H) 3.01 - 3.21 (m, 1 H) 2.65 - 2.87 (m, 2 H) 2.45 - 2.64 (m, 2 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 1.92 - 2.05 (m, 1 H) 1.62 - 1.91 (m, 3 H) 1.46 - 1.60 (m, 1 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 380.

Ejemplo 7

Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-3-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo ácido piridina-3-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.91 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 8.62 (dd, J=4.92, 1.53 Hz, 1 H) 8.02 - 8.15 (m, 2 H) 7.89 - 7.97 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H)

7.34 - 7.44 (m, 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 1 H) 3.02 - 3.16 (m, 1 H)
2.65 - 2.88 (m, 2 H) 2.47 - 2.63 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 1 H) 1.64 - 2.06 (m, 4 H)
1.41 - 1.59 (m, 1 H) 1.14 (t, J=6.95 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 350.

Ejemplo 8

5 **Trans-3-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo la 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina (No. CAS 171364-85-5) por ácido pirimidina-5-borónico.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 8.08 - 8.23 (m, 3 H) 7.91 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 1 H) 7.61 (t, J=7.46 Hz, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 1 H) 3.46 - 3.64 (m, 1 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 2 H) 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 1.70 - 2.12 (m, 5 H) 1.55 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 400.

15 **Ejemplo 9**

Trans-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (disponible de Aldrich) por ácido pirimidina-5-borónico.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, J=2.71 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.98 - 8.04 (m, 2 H) 7.62 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.48, 2.71 Hz, 1 H) 3.84 - 3.97 (m, 1 H) 3.46 - 3.68 (m, 1 H) 2.95 - 3.22 (m, 1 H) 2.68 - 2.87 (m, 2 H) 2.51 - 2.64 (m, 2 H) 2.24 - 2.44 (m, 1 H) 1.47 - 2.08 (m, 5 H) 1.17 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 368.

25

Ejemplo 10

Trans-4-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido 4-cianofenilborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 - 8.06 (m, 2 H) 7.75 (s, 4 H) 7.68 (dd, J=8.82, 1.70 Hz, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 3.46 - 3.58 (m, 1 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 2.65 - 2.86 (m, 2 H) 2.45 - 2.63 (m, 2 H) 2.27 - 2.42 (m, 1 H) 1.65 - 2.03 (m, 4 H) 1.42 - 1.57 (m, 1 H) 1.14 (d, J=6.10 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 374.

Ejemplo 11

Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

10

Ejemplo 11A

Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo 2-(S)-metilpirrolidina por 2-(R)-metilpirrolidina.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 3.87 (t, J=9.83 Hz, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 3.22 - 3.39 (m, 1 H) 2.82 - 3.00 (m, 3 H) 2.69 - 2.78 (m, 1 H) 2.56 - 2.66 (m, 2 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 1.61 - 1.72 (m, 1 H) 1.27 (d, J=4.37 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351/353.

20

Ejemplo 11 B

Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1E.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.97 - 9.08 (s, 2 H) 8.12 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 1 H) 3.49 - 3.68 (m, 1 H) 3.03 - 3.21 (m, 1 H) 2.69 - 2.87 (m, 3 H) 2.53 - 2.66 (m, 2 H) 2.26 - 2.44 (m, 1 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 1.53 - 1.64 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351.

Ejemplo 12

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861.

2. The second part is a report from the Secretary of the Treasury, dated January 1, 1861.

REPORT

OF THE SECRETARY OF THE TREASURY

TO THE HOUSE OF REPRESENTATIVES

IN RESPONSE TO A RESOLUTION PASSED BY THE HOUSE OF REPRESENTATIVES, JANUARY 1, 1861.

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO ACKNOWLEDGE THE RECEIPT OF THE RESOLUTION PASSED BY THE HOUSE OF REPRESENTATIVES, JANUARY 1, 1861, RELATIVE TO THE REPORT OF THE SECRETARY OF THE TREASURY.

IN OBEYANCE TO THE ORDER OF THE HOUSE OF REPRESENTATIVES, THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO PRESENT TO THE HOUSE OF REPRESENTATIVES THE FOLLOWING REPORT:

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

RECEIPTS

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE RECEIPTS OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

EXPENDITURES

THE SECRETARY OF THE TREASURY HAS THE HONOR TO REPORT THAT THE EXPENDITURES OF THE TREASURY DURING THE YEAR 1860 WERE AS FOLLOWS:

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3H) 4.05 (s, 3 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.51 - 3.72 (m, 1 H) 3.10 - 3.29 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 3 H) 2.40 - 2.65 (m, 3 H) 1.49 - 2.13 (m, 4 H) 1.10 - 1.27 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 411.

Ejemplo 13

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 1 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 2.69 - 2.83 (m, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.39 - 2.63 (m, 3 H) 1.95 - 2.03 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 1.69 - 1.80 (m, 1 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 378.

Ejemplo 14

Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.08 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.58, 1.72 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.84 - 3.98 (m, 1 H) 3.47 - 3.65 (m, 1 H) 2.99 - 3.18 (m, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 2.44 - 2.62 (m, 2 H)

117

THE UNITED STATES OF AMERICA
DEPARTMENT OF THE INTERIOR

BUREAU OF LAND MANAGEMENT
WASHINGTON, D. C. 20250

TO: [Name]
FROM: [Name]
SUBJECT: [Subject]

RE: [Subject]

1. [Text]

2. [Text]

3. [Text]

4. [Text]

5. [Text]

2.27 - 2.44 (m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H)
1.44 - 1.64 (m, 2 H) 1.14 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 378.

Ejemplo 15

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó el ácido 6-metoxi-3-piridinaborónico por ácido pirimidina-5- borónico.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.58, 2.65 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.42, 1.56 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=8.73 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.81 - 3.92 (m, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 1 H) 2.97 - 3.15 (m, 1 H) 2.66 - 2.85 (m, 2 H) 2.44 - 2.64 (m, 2 H) 2.26 - 2.39 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.46 - 1.64 (m, 2 H) 1.14 (d, J=5.30 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 380.

15

Ejemplo 16

Trans-3-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina por ácido pirimidina-5-borónico.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 8.09 - 8.21 (m, 3 H) 7.90 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=8.42, 1.87 Hz, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 1 H) 7.54 - 7.66 (m, 1 H) 3.82 - 3.99 (m, 1 H) 3.46 - 3.64 (m, 1 H) 2.98 - 3.16 (m, 1 H) 2.65 - 2.86 (m, 2 H) 2.42 - 2.64 (m, 2 H) 2.28 - 2.41 (m, 1 H) 1.92 - 2.05 (m, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.44 - 1.63 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 400.

Ejemplo 17

30 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 17A

Cis 6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El producto del Ejemplo 1C (500 mg, 1.77 mmol) se disolvió en 6 mL de diclorometano y 4 mL de etanol. Se adicionó 2-(R)-metilpirrolidina (1.04 g, 4.43 mmol, extracto en tolueno a partir de hidróxido de sodio 50%) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se adicionó borano-piridina (358 µl, 3.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna (hidróxido de amonio 0.4% y metanol 4% en diclorometano) para dar 45 mg (9% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.73 - 2.86 (m, 1 H) 2.56 - 2.69 (m, 2 H) 2.32 - 2.57 (m, 3 H) 1.92 - 2.05 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.17 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351/353.

Ejemplo 17B

Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 17A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.03 - 8.13 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 3.57 - 3.74 (m, 1 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.76 - 2.88 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 1 H) 2.44 - 2.59 (m, 3 H) 2.30 - 2.40 (m, 1 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 1.44 - 1.62 (m, 1 H) 1.17 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351.

Ejemplo 18

Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

170

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 17A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidin-5-borónico.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.67 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=7.36 Hz, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 1 H) 2.99 - 3.13 (m, 1 H) 2.73 - 2.85 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.28 - 2.67 (m, 5 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 1.77 - 1.88 (m, 1 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 1.43 - 1.53 (m, 1 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 378.

Ejemplo 19

10 Cis-2-{3-[(2S)-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 19A

Cis-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El producto del Ejemplo 1C (500 mg, 1.77 mmol) se disolvió en 6 mL de diclorometano y 4 mL etanol. Se adicionó 2-(S)-metilpirrolidina (1.04 g, 4.43 mmol, 15 extracto en tolueno a partir de hidróxido de sodio 50%) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó borano-piridina (358 µl, 3.54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se 20 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna (hidróxido de amonio 0.4% y metanol 4% en diclorometano) para dar 98 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 3.00 - 3.12 (m, 1 H) 2.74 - 2.85 (m, 1 H) 2.58 - 2.68 (m, 1 H) 2.43 - 2.56 (m, 3 H) 2.30 - 2.39 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 1.70 - 1.76 (m, 1 H) 1.44 - 1.59 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 351/353.

Ejemplo 19B

30 Cis-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

120

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1E.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.00 - 8.13 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 3.58 - 3.75 (m, 1 H) 3.15 - 3.28 (m, 1 H) 3.00 - 3.12 (m, 1 H) 2.75 - 2.86 (m, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 2.43 - 2.58 (m, 3 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 1.76 - 1.90 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 1.40 - 1.56 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 351.

Ejemplo 20

10 Cis-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.91 - 8.03 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3H) 4.05 (s, 3 H) 3.55 - 3.70 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.72 - 2.88 (m, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 2.43 - 2.56 (m, 3 H) 2.30 - 2.40 (m, 1 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 411.

Ejemplo 21

Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.67 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=7.67 Hz, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 1 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.69 - 2.86 (m, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.49 (s, 3H) 2.42 - 2.52 (m, 3 H) 1.91 - 2.03

10. The Commission has also received information from the Government of the Republic of the Philippines that the Philippine National Police (PNP) has been instructed to conduct a nationwide search for the subject, and to report the results of the search to the Commission.

[illegible][illegible]

(m, 1 H) 1.78 - 1.87 (m, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.42 - 1.57 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H).
EM: (M+H)⁺ = 378.

Ejemplo 22

Trans-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona

5

Se mezclaron el producto del Ejemplo 1E (30 mg, 0.085 mmol), 3(2H)-piridazinona (No. CAS 504-30-3) (16 mg, 0.17 mmol), cobre (11 mg, 0.17 mmol), y carbonato de potasio (71 mg, 0.51 mmol) en piridina desgasificada (1 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se detuvo con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna (hidróxido de amonio 0.35% y metanol 3.5% en diclorometano) para dar 23 mg (74% de rendimiento) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (m, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 7.92 (dd, J=3.74, 1.87 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.08 (dd, J=9.51, 1.72 Hz, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 3.01 - 3.13 (m, 1 H) 2.74 - 2.87 (m, 1 H) 2.28 - 2.71 (m, 4 H) 1.90 - 2.03 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.44 - 1.65 (m, 1 H) 1.16 (s, 3 H) EM:
20 (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 23

Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo 6-metilo-3(2H)-piridazinona (No. CAS 13327-27-0) por 3(2H)-piridazinona.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=9.36 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=9.67 Hz, 1 H) 3.55 - 3.70 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 1 H) 2.45 - 2.56 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.30 - 2.37 (m, 1 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 1.78 - 1.87 (m, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.46 - 1.52 (m, 1 H) 1.16 (d, J=1.87 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 381.

Ejemplo 24

Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 22, sustituyendo 5-metil-2(1H)-piridona (No. CAS 1003-68-5) por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (m, 1 H) 7.88 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.62 (d, J=9.36 Hz, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H)
10 2.58 - 2.67 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 1.66 - 1.75 (m, 1 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.15 (d, J=4.06 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 380.

Ejemplo 25

Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 22, sustituyendo 3-metil-2-piridona (No. CAS 1003-56-1) por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 6.18 (t, J=6.71 Hz, 1 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 2.74 - 2.83 (m, 1 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 1.66 - 1.75 (m, 1 H) 1.46 - 1.62 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 380.

25

Ejemplo 26

Trans-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo
30 1E.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.73 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=3.74, 1.56 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.08 (dd, J=9.51, 1.72 Hz, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 2.75 - 2.84 (m, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 1.68 - 1.76 (m, 1 H) 1.47 - 1.62 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 27

Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.67 (dd, J=8.73, 1.87 Hz, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.01 (m, 1 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 2.73 - 2.86 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 2.45 - 2.55 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.30 - 2.37 (m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 1.67 - 1.74 (m, 1 H) 1.44 - 1.61 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 381.

Ejemplo 28

Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 5-metil-2(1H)-piridona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=9.36, 2.50 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.62 (d, J=9.36 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.01 - 3.10 (m, 1 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 2.60 - 2.67 (m, 1 H) 2.33 - 2.56 (m, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.45 - 1.64 (m, 2 H) 1.16 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 380.

Ejemplo 29

Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.73, 2.18 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 6.18 (t, J=6.86 Hz, 1 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.02 - 3.10 (m, 1 H) 2.72 - 2.85 (m, 1 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 2.44 - 2.53 (m, 2 H) 2.31 - 2.43 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 1.79 - 1.88 (m, 1 H) 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 1.44 - 1.64 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H). EM: (M+H)⁺= 380.

Ejemplo 30

Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

Ejemplo 30A

Cis-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

Se adicionó pirrolidina (295 µl, 3.54 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 1C (100 mg, 0.354 mmol) en 2 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (56 mg, 0.891 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna (0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano) para dar 65 mg (55%) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para el isómero cis δ ppm 7.97 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.75, 1.99 Hz, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 2.55 - 2.75 (m, 6 H) 2.41 - 2.53 (m, 2 H) 1.75 - 1.92 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 337/339.

Ejemplo 30B

Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 30A por el producto del Ejemplo 1E.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 3.59 - 3.74 (m, 1 H) 3.02 - 3.16 (m, 1 H) 2.66 - 2.79 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.38 - 2.49 (m, 2 H) 1.84 (s, 4 H). EM: (M+H)⁺ = 337.

Ejemplo 31

Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 30A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.04 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.23 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.44, 1.99 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 4 H) 2.38 - 2.51 (m, 2 H) 1.84 (s, 4 H). EM: (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 32

Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

20

Ejemplo 32A

Cis-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo piperidina por 2-(R)-metilpirrolidina.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.73 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.73, 1.87 Hz, 1 H) 3.50 - 3.61 (m, 1 H) 2.79 (s, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 2 H) 2.23 - 2.43 (m, 6 H) 1.52 - 1.71 (m, 6 H). EM: (M+H)⁺ = 351/353.

Ejemplo 32B

Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 32A por el producto del Ejemplo 1E.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.08 (d, J=9.05 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.42, 1.87 Hz, 1 H) 3.56 - 3.68 (m, 1 H) 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 6 H) 1.52 - 1.74 (m, 6 H). EM: (M+H)⁺= 351.

Ejemplo 33

Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 32A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.04 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.58 (dd, J=8.42, 1.87 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 2 H) 2.23 - 2.49 (m, 6 H) 1.52 - 1.73 (m, 6 H). EM: (M+H)⁺= 381.

Ejemplo 34

Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

20

Ejemplo 34A

Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, excepto porque se sustituyó hexametenimina por 2-(R)-metilpirrolidina.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 2.64 - 2.73 (m, 2 H) 2.48 - 2.62 (m, 4 H) 2.20 - 2.37 (m, 2 H) 1.51 - 1.75 (m, 8 H). EM: (M+H)⁺= 365/367.

Ejemplo 34B

127

Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 34A por el compuesto del Ejemplo 1E.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.09 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.23 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 3.45 - 3.67 (m, 1 H) 3.04 - 3.21 (m, 1 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.46 - 2.65 (m, 4 H) 2.26 - 2.43 (m, 2 H) 1.53 - 1.78 (m, 8 H). EM: (M+H)⁺ = 365.

Ejemplo 35

10 Cis-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 35A

Cis-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo morfolina por 2-(R)-metilpirrolidina.

- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H) 4.01 (d, J=15.29 Hz, 1 H) 3.68 - 3.80 (m, 2 H) 3.51 - 3.62 (m, 1 H) 3.14 (d, J=13.73 Hz, 1 H) 2.81 - 2.98 (m, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.25 - 2.48 (m, 4 H) 1.58 (s, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 353/355.

Ejemplo 35B

20 Cis-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 1E.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.10 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.29, 1.84 Hz, 1 H) 3.60 - 3.87 (m, 3 H) 2.80 - 3.01 (m, 1 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 2.30 - 2.51 (m, 4 H) 1.58 (s, 4 H). EM: (M+H)⁺ = 353.

Ejemplo 36

Cis-[(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol

Ejemplo 36A

Cis-[(2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo L-prolinol por pirrolidina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 3.39 (dd, J=10.59, 3.22 Hz, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.58 - 2.70 (m, 1 H) 2.34 - 2.53 (m, 3 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 1.68 - 1.82 (m, 3 H). EM: (M+H)⁺= 367/369.

Ejemplo 36B

Cis-[(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el compuesto del Ejemplo 36A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.10 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.23 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.44, 1.99 Hz, 1 H) 3.53 - 3.68 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.26 - 3.35 (m, 1 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 2.63 - 2.73 (m, 1 H) 2.40 - 2.57 (m, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 2 H) 1.49 - 1.70 (m, 1 H). EM: (M+H)⁺= 367.

Ejemplo 37

Cis-[(2S)-1-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 36A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.06 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.59$, 1.84 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, $J=7.67$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.72 - 2.87 (m, 2 H) 2.61 - 2.72 (m, 1 H) 2.40 - 2.54 (m, 3 H) 1.87 - 2.01 (m, 1 H) 1.69 - 1.85 (m, 2 H) 1.51 - 1.70 (m, 1 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 397$.

Ejemplo 38

Cis-2{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 38A

10 Cis (3aR,6aR)-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo el éster terbutílico del ácido hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en: Q. Li y cols., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996) por pirrolidina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J=8.59$, 1.84 Hz, 1 H) 4.13 - 4.28 (m, 2 H) 3.50 - 3.63 (m, 2 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 2.93 - 3.01 (m, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 2.27 - 2.71 (m, 6 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.45 - 1.48 (s, 9 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 478/480$.

20

Ejemplo 38B

Cis (3aR,6aR)-5-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 38A por el compuesto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.09 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 7.65 (dd, $J=8.42$, 1.87 Hz, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 2 H) 3.53 - 3.71 (m, 2 H) 3.35 - 3.49 (m, 2 H) 2.95 - 3.07 (m, 1 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 2.58 - 2.76 (m, 3 H) 2.29 - 2.52 (m, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 1.39 - 1.52 (s, 9 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 478$.

Ejemplo 38C

Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó mezclando el producto del Ejemplo 38B con una mezcla 1:1 de TFA y diclorometano. Después de 2 horas, se removió el solvente a presión reducida, el residuo se basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.19 - 9.26 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.09 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 3.81 - 3.92 (m, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 2.72 - 2.79 (m, 1 H) 2.64 - 2.71 (m, 2 H) 2.50 - 2.62 (m, 3 H) 2.32 - 2.46 (m, 3 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 1.57 - 1.67 (m, 1 H). EM: (M+H)⁺ = 378.

Ejemplo 39

Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol

20

Ejemplo 39A

Cis (3aR,6aR)-5-{3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 38A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.05 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.58 (dd, J=8.42, 1.56 Hz, 1 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.08 (s, 3 H) 3.54 - 3.70 (m, 2 H) 3.34 - 3.49 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 2.77 - 2.91 (m, 1 H) 2.52 - 2.75 (m, 3 H) 2.28 - 2.50 (m, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 1.66 - 1.81 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H). EM: (M+H)⁺ = 508.

1101

Ejemplo 39B

Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 38C, sustituyendo el producto del Ejemplo 39A por el producto del Ejemplo 38B.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.05 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.58 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.85 - 3.98 (m, 1 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 2.90 - 3.02 (m, 2 H) 2.73 - 2.81 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 2
10 H) 2.49 - 2.60 (m, 3 H) 2.31 - 2.47 (m, 3 H) 1.93 - 2.05 (m, 1 H) 1.58 - 1.74 (m, 1 H). EM: (M+H)⁺=408.

Ejemplo 40

Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 40A

15 Cis-6-bromo-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo 2-(R)-metilpiperidina (disponible de Clariant) por pirrolidina.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.73 Hz, 1
20 H) 7.53 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H) 3.43 - 3.57 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 2.67 - 2.81 (m, 2 H) 2.51 - 2.66 (m, 2 H) 2.37 - 2.50 (m, 2 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.08 (m, 1 H) 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.29 - 1.42 (m, 1 H) 1.06 (d, J=4.99 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 365/367.

Ejemplo 40B

25 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 40A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 9.15 (s, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.11 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.29$, 1.53 Hz, 1 H) 3.92 - 4.13 (m, 2 H) 3.75 - 3.90 (m, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 1 H) 2.83 - 3.01 (m, 3 H) 2.66 - 2.83 (m, 2 H) 1.83 - 2.06 (m, 2 H) 1.56 - 1.80 (m, 2 H) 1.41 (dd, $J=18.72$, 6.75 Hz, 3 H).

5 EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 365$.

Ejemplo 41

Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina

Ejemplo 41A

10 Cis-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo isopropilmetilamina por pirrolidina.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.58$, 2.03 Hz, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 1 H) 3.12 - 3.23 (m, 1 H) 2.89 - 3.01 (m, 1 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 2.23 - 2.38 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 1.01 (d, $J=6.55$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 339/341$.

Ejemplo 41B

Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 41A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (400 MHz, Solvente) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 9.15 (s, 2 H) 8.39 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.59$, 1.84 Hz, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 1 H) 3.77 - 3.91 (m, 1 H) 3.60 - 3.78 (m, 1 H) 2.86 - 3.07 (m, 3 H) 2.69 - 2.82 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 1.36 (dd, $J=30.84$, 6.29 Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 339$.

Ejemplo 42

Cis-[1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il]metanol

Ejemplo 42A

Cis-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo 4-piperidinametanol por pirrolidina.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.51 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 2.94 (d, J=10.37 Hz, 2 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 2.26 - 2.35 (m, 2 H) 1.73 - 1.87 (m, 4 H) 1.47 - 1.57 (m, 2 H) 1.23 - 1.34 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 381/383.

Ejemplo 42B

10 Cis-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 42A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1H) 9.02 (s, 2 H) 8.03 - 8.12 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 3.60 - 3.71 (m, 1 H) 3.53 (d, J=6.44 Hz, 2 H) 3.04 - 3.17 (m, 2 H) 2.61 - 3.03 (m, 6 H) 2.46 - 2.59 (m, 2 H) 1.91 - 2.04 (m, 1 H) 1.73 - 1.89 (m, 2 H) 1.52 - 1.67 (m, 1 H) 1.34 - 1.49 (m, 1 H). EM: (M+H)⁺= 381.

Ejemplo 43

20 Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol

Ejemplo 43A

Trans-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol

Se disolvió el producto del Ejemplo 1D (0.177 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). Se adicionó carbonato de potasio (50 mg, 0.362 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (40 µl, 0.238 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas, posteriormente se adicionó otra porción de carbonato de potasio (100 mg, 0.724 mmol), seguida de 4-piperidinametanol (61 mg, 0.530 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se detuvo con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.3% de hidróxido de amonio y 3% de metanol en diclorometano) para dar 29 mg (43%) del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.54$, 1.83 Hz, 1 H) 3.74 - 3.86 (m, 1 H) 3.52 (d, $J=6.10$ Hz, 2 H) 3.08 - 3.19 (m, 1 H) 2.95 (d, $J=10.68$ Hz, 2 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H) 1.79 (d, $J=10.68$ Hz, 4 H) 1.48 - 1.59 (m, 2 H) 1.25 - 1.38 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 381/383$.

Ejemplo 43B

Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 43A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.11 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=8.59$, 1.84 Hz, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 3.54 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.51 (m, 3 H) 3.15 - 3.24 (m, 2 H) 2.84 - 2.98 (m, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 1.97 - 2.12 (m, 2 H) 1.77 - 1.90 (m, 2 H) 1.44 - 1.68 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 381$.

Ejemplo 44

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

20

Ejemplo 44A

Trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo piperidina por 4-piperidinametanol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.55 (dd, $J=8.59$, 1.84 Hz, 1 H) 3.73 - 3.87 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 2.49 - 2.66 (m, 4 H) 2.19 - 2.44 (m, 4 H) 1.55 - 1.71 (m, 4 H) 1.39 - 1.54 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 351/353$.

Ejemplo 44B

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

125

126

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.29, 1.84 Hz, 1 H) 3.80 - 3.94 (m, 1 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 4 H) 2.27 - 2.42 (m, 4 H) 1.58 - 1.70 (m, 4 H) 1.42 - 1.55 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 351.

Ejemplo 45

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.47 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.54, 1.53 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.83 - 3.92 (m, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 2.62 - 2.74 (m, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.08 (s, 4 H) 1.71 - 1.83 (m, 4 H) 1.50 - 1.61 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 378.

Ejemplo 46

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo el ácido 6-metoxipiridina-3-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.54, 1.83 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 2.52 - 2.71 (m, 4 H) 2.08 (s, 2 H) 1.67 - 1.82 (m, 4 H) 1.48 - 1.58 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 380.

Ejemplo 47

30 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

A26

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work during the year. It is a summary of the work done and the results achieved. It is a general statement of the work done and the results achieved. It is a general statement of the work done and the results achieved.

2. The second part of the report deals with the specific work done during the year. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved.

3. The third part of the report deals with the financial statement of the work done during the year. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved.

4. The fourth part of the report deals with the conclusions and recommendations of the work done during the year. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved. It is a detailed statement of the work done and the results achieved.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el compuesto del Ejemplo 44A por el compuesto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (s, 2 H) 8.07 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 7.60 (dd, $J=8.39, 1.68$ Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.07 - 3.24 (m, 1 H) 2.55 - 2.73 (m, 4 H) 2.26 - 2.47 (m, 4 H) 1.57 - 1.80 (m, 4 H) 1.43 - 1.53 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 381$.

Ejemplo 48A

10 Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E. En esta preparación, se obtuvieron dos productos isoméricos los cuales representaban las configuraciones cis y trans del anillo ciclobutano. Se separó el
15 producto que tenía un RF de 0.28 en CCD (condiciones de CCD 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano para dar un sólido blanco apagado, que correspondía al isómero trans: p.f. 139-140°C.

- 20 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=3.81, 1.68$ Hz, 1 H) 7.70 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.09 (dd, $J=9.46, 1.83$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 4 H) 2.21 - 2.47 (m, 4 H) 1.58 - 1.72 (m, 4 H) 1.42 - 1.55 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 367$.

25 Método Alternativo para Preparar el Ejemplo 48A

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 48E por el producto del Ejemplo 1D, y se sustituyó piperidina por L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina. Los espectros de RMN y masas confirmaron una coincidencia con
30 el espectro del producto preparado en el método anterior.

Preparaciones de Sales del Ejemplo 48A

Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido clorhídrico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 256-259 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido sulfúrico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 86-92 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido orto-fosfórico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 110-113 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido L-tartárico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 94-97 °C.

Ejemplo 48B

Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 48A para aislar el otro isómero que tenía un RF de 0.32 en CCD (condiciones de CCD 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) que correspondía al isómero cis, como un sólido blanco pagado, p.f. 127-128 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (t, J=2.61 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=3.68, 1.53 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.08 (dd, J=9.36, 1.69 Hz, 1 H) 3.52 - 3.65 (m, 1 H) 2.75 - 2.86 (m, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.25 - 2.41 (m, 6 H) 1.55 - 1.66 (m, 4 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 367.

Preparaciones de sales del Ejemplo 48B

Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido clorhídrico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 258-261 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido sulfúrico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 105-110 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido orto-fosfórico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 206-209 °C. Una solución metanólica del compuesto del título, al ser tratada con ácido L-tartárico (relación molar 1:1), seguido de la concentración de la solución, dio un sólido de p.f. 136-140 °C.

Preparación Alternativa del Ejemplo 48B

135

Ejemplo 48C2-[2-(3-hidroxi-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona

Se mezclaron el producto del Ejemplo 1D (cis-3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol) (2.25 g, 7.93 mmol), 3(2H)-piridazinona (CAS # 504-30-3) (1.52 g, 15.83 mmol), cobre (500 mg, 7.93 mmol), carbonato de potasio (3.28 g, 23.77 mmol), y yoduro de cobre(I) (211 mg, 1.11 mmol) en piridina desgasificada (50 ml) y se mantuvieron bajo vacío durante 15 minutos tras lo cual se llenó nuevamente con nitrógeno. Se adicionó N,N'-dimetiletilendiamina (240 µl, 196 mg, 2.22 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (0.4% de hidróxido de amonio y 4% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=3.68, 1.53 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.59, 2.15 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 4.68 - 4.81 (m, 0.3 H) 4.31 - 4.43 (m, 0.7 H) 3.87 - 3.98 (m, 0.3 H) 3.39 - 3.51 (m, 0.7 H) 2.90 - 3.01 (m, 1.4 H) 2.77 - 2.87 (m, 0.6 H) 2.51 - 2.62 (m, 0.6 H) 2.33 - 2.45 (m, 2.1 H) 2.07 (d, J=5.22 Hz, 0.3 H). EM: (M+H)⁺= 300.

Ejemplo 48D2-[2-(3-oxo-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona

El producto del Ejemplo 48C (1.63 g, 5.45 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano anhidro. Se adicionó peryodinano Dess-Martin (3.0 g, 7.07 mmol, [87413-09-0]). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (0.25% de hidróxido de amonio y 2.5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=3.73, 1.70 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.82, 2.37 Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m,

131

1 H) 7.09 (dd, J=9.49, 1.70 Hz, 1 H) 4.01 - 4.15 (m, 1 H) 3.54 - 3.79 (m, 5 H). EM: (M+H)⁺ = 298.

Ejemplo 48E

Cis-2-[2-(3-hidroxi-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona

- 5 El producto de 48D (213 mg, 0.72 mmol) se disolvió en 6 ml de metanol y 3 ml de diclorometano y se enfrió en un baño de hielo. Se adicionó borohidruro de sodio (60 mg, 1.62 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se agitó durante 1 hora y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
10 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=3.73, 1.70 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=8.82, 2.03 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.08 (dd, J=9.49, 1.70 Hz, 1 H) 4.38 (m, 1 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 2.90 - 3.05
15 (m, 2 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.19 - 2.28 (m, 1 H). EM: (M+H)⁺ = 300.

Ejemplo 48B

Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 48D por el
20 producto del Ejemplo 1C, y se sustituyó piperidina por pirrolidina. Los espectros de RMN y masas confirmaron una coincidencia con el espectro del producto preparado en el método anterior.

Ejemplo 49

Trans-6-metil-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-

25 3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.90$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=8.90$, 2.15 Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=9.51$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=9.51$ Hz, 1 H) 3.52 - 3.64 (m, 1 H) 2.72 - 2.86 (m, 1 H) 2.53 - 2.73 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.24 - 2.38 (m, 4 H) 1.65 - 1.75 (m, 2 H) 1.54 - 1.65 (m, 4 H) 1.46 (d, $J=4.91$ Hz, 2 H).

5 EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 381$.

Ejemplo 50

Trans-3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
10 Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.02 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.75$, 1.99 Hz, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 6.19 (t, $J=6.75$ Hz, 1 H) 3.53 - 3.68 (m, 1 H) 2.80 - 2.94 (m, 1 H) 2.51 - 2.91 (m, 3 H) 2.32 - 2.50 (m, 4 H)
15 2.20 (s, 3 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 1.58 - 1.73 (m, 4 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 380$.

Ejemplo 51

Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

Ejemplo 51 A

20 Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol

Se combinaron el producto del Ejemplo 44A (120 mg, 0.34 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (224 mg, 0.51mmol), diclorobis-(trifenilfosfina)paladio(II) (14.0 mg, 0.020 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (7.0 mg, 0.020 mmol), carbonato de sodio (solución 1M, 0.51 ml, 0.51 mmol) y 1.5 ml de etanol/dioxano (1:1) bajo N_2 en un contenedor con tapa, sellado. El contenedor se selló y se ubicó en un microondas comercial (i.e. Emrys Creator) durante 10 minutos a 140°C . La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano (4x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se
25 concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó mediante
30

AA

cromatografía en columna (1% de hidróxido de amonio y 10% de metanol en diclorometano) para dar 138.1 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.31$, 1.87 Hz, 1 H), 7.52-7.35 (m, 9H),
5 7.19-7.23 (m, 6H), 3.93 (m, 1 H) 3.42 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 2 H) 2.26 - 2.52 (m, 4 H) 1.73 - 1.90 (m, 4 H) 1.43 - 1.58 (m, 4 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 581$.

Ejemplo 51 B

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol

Se disolvió el producto del Ejemplo 51A (135.0 mg, 0.23 mmol) en ácido fórmico
10 (88%, 2ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Posteriormente, el residuo sólido se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (4x5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el producto crudo el
15 cual se purificó mediante cromatografía en columna (1% de hidróxido de amonio y 10% de metanol en diclorometano) para dar 71.2 mg (90.5%) del compuesto del título.

EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 339$.

Ejemplo 51 C

Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

Se disolvió el producto del Ejemplo 51B (34.0 mg, 0.10 mmol) en DMF (2ml) y posteriormente se enfrió a 0°C . Se adicionó NaH (60%, 44.0 mg, 1.1 mmol) bajo N_2 , y la reacción se agitó a 0°C durante 0.5 horas, Se adicionó yodometano (6.8 μl , 0.11 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y
25 posteriormente se llevó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (4x5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna (10% de metanol en
30 diclorometano) para dar 23.8 mg (67.6%) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94 (d, $J=8.48$ 1 H) 7.93 (d, $J=2.03$ 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.66, (s, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.48$, 2.03 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.87 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 2.38-2.62 (m, 4 H) 1.49-1.76 (m, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 353$.

Ejemplo 52

5 Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina

Ejemplo 52A

Trans-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo isopropil-metilamina por 4-piperidinametanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=9.15$ Hz, 1 H) 7.57 (dd, $J=8.81$, 2.03 Hz, 1 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 3.28 - 3.42 (m, 1 H) 2.90 - 3.10 (m, 2 H) 2.58 - 2.77 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 1.23 (d, $J=5.76$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 339/341$.

15 Ejemplo 52B

Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.12 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=8.48$, 1.70 Hz, 1 H) 3.78 - 3.93 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.06 (m, 1 H) 2.67 - 2.81 (m, 1 H) 2.61 (t, $J=9.16$ Hz, 2 H) 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 1.48 - 1.75 (m, 4 H) 0.94 - 1.17 (m, 4 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 339$.

Ejemplo 53

25 Trans-N-isopropil-N-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]-N-metilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo

1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.07 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H) 7.60 (dd, $J=8.42$, 1.87 Hz, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 3.76 - 3.89 (m, 1 H)
5 3.51 - 3.66 (m, 1 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 2.53 - 2.74 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 1.03 (d, $J=6.55$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 369$.

Ejemplo 54

Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 6-metoxipiridina-3-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=9.16$, 2.71 Hz, 1 H) 7.49 (dd, $J=8.48$, 1.70 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=9.49$ Hz, 1 H) 3.75 - 3.88 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H) 3.00 - 3.16 (m, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 2.52 - 2.65 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 1.05 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 368$.

Ejemplo 55

Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipiridina-3-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.
25

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.19 (dd, $J=4.99$, 1.87 Hz, 1 H) 7.97 - 8.05 (m, 2 H) 7.66 (dd, $J=7.18$, 1.87 Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.42$, 1.87 Hz, 1 H) 7.00 (dd, $J=7.49$, 4.99 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 2.92 - 3.09 (m, 1 H) 2.63 - 2.73 (m, 2 H) 2.52 - 2.61 (m, 3 H) 2.14 (d, $J=5.93$ Hz, 3 H)
30 0.96 - 1.08 (m, 6H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 368$.

Ejemplo 56

Trans-N-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-isopropil-N-metilamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico. EM: (M+H)⁺= 366.

Ejemplo 57

Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=3.68, 1.53 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.90, 2.15 Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.08 (dd, J=9.51, 1.53 Hz, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 3.13 - 3.28 (m, 1 H) 2.90 - 3.06 (m, 1 H) 2.61 - 2.74 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 1.04 (d, J=6.14 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 355.

Ejemplo 58

Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-6-metilpiridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.90 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.59, 2.15 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=9.51 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=9.51 Hz, 1 H) 3.49 - 3.66 (m, 1 H) 3.12 - 3.28 (m, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 2.29 - 2.40 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.03 (d, J=6.75 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 369.

Ejemplo 59

Trans-1-(2-{3-isopropil(metil)amino}ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.75, 1.99 Hz, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H) 6.18 (t, J=6.75 Hz, 1 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 1 H) 2.90 - 3.03 (m, 1 H) 2.55 - 2.73 (m, 2 H) 2.25 - 2.44 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.02 (d, J=6.44 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 368.

Ejemplo 60

Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó 5-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.62 (d, J=9.21 Hz, 1 H) 3.51 - 3.64 (m, 1 H) 3.13 - 3.27 (m, 1 H) 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 2.62 - 2.72 (m, 2 H) 2.28 - 2.40 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.02 (d, J=6.44 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 368.

Ejemplo 61

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 61A

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se sustituyó azetidina por 4-piperidinametanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 3.95 - 4.09 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 1 H) 3.55 -

3.75 (m, 2 H) 3.19 - 3.36 (m, 2 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 2.44 - 2.62 (m, 2 H) 2.05 - 2.23 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 323/325.

Ejemplo 61 B

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 3.98 - 4.12 (m, 1 H)
10 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.26 - 3.45 (m, 4 H) 2.53 - 2.69 (m, 2 H) 2.42 - 2.54 (m, 2 H) 2.16 (m, 2H). EM: (M+H)⁺= 323.

Ejemplo 62

Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

Ejemplo 62A

15 Trans-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se sustituyó pirrolidina por 4-piperidinametanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.65, 1.87 Hz, 1 H) 3.90 - 4.04 (m, 1 H) 3.47 (d, J=7.12 Hz, 1 H)
20 2.55 - 2.90 (m, 8 H) 1.93 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 337/339.

Ejemplo 62B

Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo
25 1E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 3.91 - 4.09 (m, 1 H)

3.20 - 3.40 (m, 1 H) 2.60 - 2.74 (m, 4 H) 2.50 - 2.58 (m, 4 H) 1.78 - 1.92 (m, 4 H).
EM: (M+H)⁺ = 337.

Ejemplo 63

Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.36 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.31, 1.86 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 3.25 - 3.45 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.43 - 2.78 (m, 6 H) 1.77 - 2.00 (m, 4 H) 1.47 - 1.68 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 364.

Ejemplo 64

Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.07 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.93 - 4.07 (m, 1 H) 3.26 - 3.45 (m, 1 H) 2.50 - 2.80 (m, 6 H) 1.78 - 1.96 (m, 4 H) 1.59 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 65

Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 8.02 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.57 (dd, $J=8.65$, 1.86 Hz, 1 H) 4.03 - 4.10 (s, 3 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 1 H) 2.43 - 2.78 (m, 6 H) 1.79 - 1.98 (m, 4 H) 1.45 - 1.66 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 397$.

5

Ejemplo 66

Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el ácido 6-metoxi-3-piridinaborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

10

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.43 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H), 7.83 (dd, $J=8.65$, 2.54 Hz, 1 H) 7.61 (dd, $J=8.48$, 2.03 Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=9.15$ Hz, 1 H) 4.01 - 4.10 (m, $J=6.78$ Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.35 - 3.70 (m, 1 H) 2.68 (s, 6 H) 1.93 (s, 2 H) 1.93 (s, 4 H) 1.46 - 1.65 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 366$.

15

Ejemplo 67

Trans-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E.

20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (t, $J=1.86$ Hz, 1 H) 8.04 (dd, $J=8.65$, 7.63 Hz, 1 H) 7.89 - 7.95 (dt, 1 H) 7.72 (td, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 7.04 - 7.15 (dt, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 2.46 - 2.77 (m, 6 H) 1.75 - 2.00 (m, 4 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 353$.

25

Ejemplo 68

Trans-6-metil-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=8.48 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.48, 2.37 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=9.49, 1 H) 7.00 (d, J=9.49 Hz, 1 H) 3.56 - 3.72 (m, 1 H) 3.07 (m, 1 H) 2.48 - 2.78 (m, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 1.87 - 1.96 (m, 2 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H) 1.49 - 1.73 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 69

10 Trans-5-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 5-metil-2(1H)-piridona por 3(2H)-piridazinona.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (d, J=9.15 Hz, 1 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H) 7.44 (td, J=9.00, 2.03 Hz, 1 H) 7.29 (dt, J=9.00, 2.37 Hz, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 6.63 (d, J=9.15 Hz, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 2.43 - 2.78 (m, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 4 H) 1.51 - 1.61 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 366.

Ejemplo 70

20 Trans-3-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (t, J=8.31 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.44 (t, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 6.18 (q, 2 H) 3.55 - 3.75 (m, 1 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.39 - 2.76 (m, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 1.79 - 1.99 (m, 4 H) 1.50 - 1.70 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 366.

Ejemplo 71

Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

151

Ejemplo 71ATrans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo hexametileneimina por 4-piperidinametanol.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.54$, 1.83 Hz, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.29 - 3.42 (m, 1 H) 2.46 - 2.62 (m, 8 H) 1.52 - 1.74 (m, 8 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 365/367$.

Ejemplo 71BTrans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 1E.

- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, $J=7.98$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=8.29$, 1.84 Hz, 1 H) 3.73 - 3.95 (m, $J=6.29$, 6.29 Hz, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 1 H) 2.48 - 2.69 (m, 8 H) 1.59 - 1.82 (m, 8 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 365$.
- 15

Ejemplo 72Trans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazolEjemplo 72A

- 20 Trans-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo morfolina por 4-piperidinametanol.

- RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.65$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.65$, 1.86 Hz, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 4 H) 3.08 - 3.27 (m, 1 H) 2.58 (m, 4 H) 2.31 - 2.49 (m, 4 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 353/355$.
- 25

Ejemplo 72BTrans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

751

152

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 72A por el producto del Ejemplo 1E.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.99 - 9.05 (s, 2 H) 8.12 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.23 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 4 H) 3.15 - 3.24 (m, 1 H) 2.35 - 2.67 (m, 8 H). EM: (M+H)⁺= 353.

Ejemplo 73

Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

10

Ejemplo 73A

Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo S(+)-2-fluorometilpirrolidina (No. CAS 460748-85-0, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en: R. Altenbach y cols., WO 15 2004043458) por 4-piperidinametanol.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.81 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.65, 1.86 Hz, 1 H) 4.30 - 4.46 (m, 1 H) 4.14 - 4.29 (m, 1 H) 3.78 - 3.91 (m, 1 H) 3.55 - 3.70 (m, 1 H) 2.98 - 3.13 (m, 1 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 2.53 - 2.72 (m, 4 H) 2.39 - 2.50 (m, 1 H) 1.70 - 1.97 (m, 2 H) 1.50 - 1.59 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 369/371.

Ejemplo 73B

Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 73A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.12 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 4.06 - 4.50 (m, 1 H) 3.82 - 4.03 (m, 1 H) 3.54 - 3.76 (m, 1 H) 3.00 - 3.18 (m, 1 H) 2.79 - 2.95 (m, 1 H)

A52

2.55-2.74 (m, 3 H) 2.34 - 2.54 (m, 1 H) 1.70 - 1.97 (m, 2 H) 1.45 - 1.61 (m, 4 H).

EM: (M+H)⁺ = 369.

Ejemplo 74

Trans-((2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol

5

Ejemplo 74A

Trans-((2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo S(+)-2-hidroximetilpirrolidina por 4-piperidinametanol.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 1 H) 3.28 - 3.95 (m, 5 H) 2.51 - 2.87 (m, 4 H) 1.70 - 2.18 (m, 4 H) 1.41 - 1.65 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 367/369.

Ejemplo 74B

Trans-((2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 74A por el producto del Ejemplo 1E.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 8.11 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 1 H) 3.55 - 3.74 (m, 2 H) 3.26 - 3.47 (m, 1 H) 2.62 - 2.88 (m, 4 H) 2.42 - 2.60 (m, 1 H) 1.72-2.08 (m, 5 H) 1.48 - 1.67 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 367.

Ejemplo 75

Trans-((2S)-1-[3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 74A por el producto del Ejemplo 1E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

154

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.02 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.48, 1.70$ Hz, 1 H) 7.07 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 3.83 - 4.00 (m, 1 H) 3.52 - 3.75 (m, 2 H) 3.32 - 3.47 (m, 1 H) 2.99 - 3.17 (m, 1 H) 2.63 - 2.80 (m, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 1.70 - 2.08 (m, 5 H) 1.46-1.65 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 394$.

Ejemplo 76

Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 76A

Trans-6-bromo-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo 2-metilpiperidina (CAS # 109-05-7) por 4-piperidinametanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.65, 1.86$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 2.81 - 3.11 (m, 2 H) 2.56 - 2.77 (m, 4 H) 1.38 - 1.93 (m, 8 H) 1.24 (s, 3 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 365/367$.

Ejemplo 76B

Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 76A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 8.99 - 9.04 (m, 2 H) 8.12 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.68 (dd, $J=8.39, 1.68$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 3.51 - 3.67 (m, 1 H) 2.53 - 2.80 (m, 5 H) 1.61 (m, 6 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.09 (s, 3 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 365$.

Ejemplo 77

Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)ciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

Ejemplo 77A

154

Trans 5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo el éster tert-butilico del ácido hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en: Q. Li y cols., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996) por 4-piperidinametanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.82$, 2.03 Hz, 1 H) 4.10 - 4.37 (m, 2 H) 3.85 - 4.02 (m, 1 H) 3.49 (m, 2 H) 3.11 - 3.29 (m, 1 H) 2.95 - 3.07 (m, 1 H) 2.79 - 2.94 (m, 1 H) 2.31-2.67 (m, 6H) 1.90 - 2.11 (m, 1 H) 1.65 - 1.86 (m, 1 H) 1.46 (s, 9H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 478/480$.

Ejemplo 77B

Trans 5-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 77A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=8.42$, 1.87 Hz, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 3.91 - 4.06 (m, 2 H) 3.43 (m, 3 H) 3.12 - 3.26 (m, 1 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 2.66 - 2.76 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 4 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 1.90 - 2.08 (m, 1 H) 1.67 - 1.83 (m, 1 H) 1.44 - 1.47 (m, 9 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 478$.

Ejemplo 77C

Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38C, sustituyendo el producto del Ejemplo 77B por el producto del Ejemplo 38B.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.23 (s, 1 H) 9.01 (s, 2 H) 8.11 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=1.36$ Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=8.48$, 2.03 Hz, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 2 H) 3.55 - 3.81 (m, 1 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 2.75 - 2.96 (m, 3 H) 2.45 - 2.68 (m, 6 H) 1.96 - 2.13 (m, 1 H) 1.67 - 1.82 (m, 1 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 378$.

Ejemplo 78**Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 78A****Trans-6-bromo-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo clorhidrato de 4-fluoropiperidina (disponible de ABCR) por 4-piperidinametanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 4.73 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 2.38-2.60 (m, 6 H) 1.92 (m, 4 H) 1.59 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 369/371.

Ejemplo 78B**Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1E.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.24 (s, 1 H) 9.00 (s, 2 H) 8.11 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 4.65 - 4.80 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 2.36-2.63 (m, 8 H) 1.93 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 369.

Ejemplo 79

- 20 **Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 2 H) 8.07 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 4.71 (m, 1 H) 4.09 (s, 3H) 3.90 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 2.62 (m, 6 H) 2.35 (m, 2H) 1.93 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 399.

Ejemplo 80**Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 4.65 - 4.80 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 3.21 (m, 1 H) 2.36 - 2.63 (m, 8 H) 2.59 (s, 3 H) 2.50 (s, 3H) 1.86 - 2.05 (m, 4 H). EM: (M+H)⁺= 396.

Ejemplo 81**Trans- (3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol****Ejemplo 81A****Cis-3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanol**

15 Se mezclaron el producto del Ejemplo 1D (100 mg, 0.35 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (65 mg, 0.53 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14.8 mg, 0.0021 mmol), 2-(díciclohexil-fosfino)bifenilo (7.4 mg, 0.021 mmol), carbonato de sodio (solución 1M, 0.53 ml, 0.53 mmol) y 2 ml de etanol/dioxano (1:1) bajo N₂ en un recipiente con tapa, sellado. El recipiente se selló, se calentó en el microondas
20 durante 10 minutos a 140⁰C usando un aparato comercial de calentamiento con microondas (i.e. el Emrys Creator). La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano (4x5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó
25 mediante cromatografía en columna (10% de metanol en diclorometano) para dar 80.4 mg (84.6% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 9.03 (s, 2H), 8.14 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.70 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1H), 4.40 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.01 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.17 (br s, 1 H). EM: (M+H)⁺= 284.

Trans-(3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina (CAS #198976-43-1) por 4-piperidinametanol y sustituyendo el Ejemplo 81A por el Ejemplo 1D.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.28 (s, 1 H) 9.11 (s, 2 H) 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.71 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 3.65 (m, 2H) 3.50 (m, 2H) 3.34-2.51 (m, 6 H) 2.60-1.07 (m, 4 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+=367$.

Ejemplo 82

10 Trans-N-etil-N-propil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo N-etil-N-propilamina por 4-piperidinametanol y sustituyendo el Ejemplo 81 A por el Ejemplo 1D.

- 15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H) 9.07 (s, 2 H) 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.71 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.00 (m, 1 H) 3.22 (m, 1H) 3.10 (m, 2H) 2.90-2.73 (m, 4H) 1.77 (m, 2 H) 1.36 (t, 3H) 1.04 (t, 3 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+=353$.

Ejemplo 83

20 Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina

Ejemplo 83A

Trans- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-dietil-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo dietilamina por 4-piperidinametanol.

- 25 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.98 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=8.65, 1.86$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 1 H), 2.45 - 2.82 (m, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.00 - 1.17 (m, 6 H). $(\text{M}+\text{H})^+=341/343$.

Ejemplo 83B

Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 83A por el Ejemplo 1D.

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 9.01 (s, 2 H) 8.12 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H), 3.81 - 3.91 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 1 H), 2.57 - 2.75 (m, 8 H), 1.06 (t, J=6.90 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 339.

Ejemplo 84

Trans-Dietil-[3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-amina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 83A por Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.77 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.79 - 3.91 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 1 H), 2.53 - 2.80 (m, 8 H) 1.06 (t, J=6.90 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺= 369.

Ejemplo 85

Trans-[3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-metil-propil-
amina

20

Ejemplo 85A

Trans-[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metil-propil-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo N-metil-N-propilamina por 4-piperidinametanol.

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.97 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.90 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.75, 1.99 Hz, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 1 H), 2.56 (t, J=7.06 Hz, 4 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.46 - 1.56 (m, 2 H), 0.91 (t, J=7.36 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺= 339/341.

Ejemplo 85B

160

Trans-{3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propil-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.77 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.84 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.29, 1.84 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.22 - 3.32 (m, 1 H), 2.57 - 2.66 (m, 4 H), 2.24 - 2.32 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 0.92 (t, J=7.36 Hz, 3 H). EM: (M+H) $^+$ = 369.

Ejemplo 86

10 **Trans-{3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propil-amina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

- 15 RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.02 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.24, 1.83 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.27 - 3.41 (m, 1 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.61 - 2.67 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 2.25 (s, 3H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 0.94 (t, J=7.32 Hz, 3 H). (M+H) $^+$ = 366.

20

Ejemplo 87

Trans-Metil-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}propil-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (disponible de Boron Molecular) por ácido pirimidina-5-borónico.

- 25 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ ppm 7.94 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.23 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 1.84 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.26 - 3.42 (m, 1 H), 2.56 - 2.78 (m, 4 H), 2.31 - 2.41 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 0.94 (t, J=7.36 Hz, 3 H). (M+H) $^+$ = 341.

30

160

Ejemplo 88**Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol****Ejemplo 88A****5 Trans-2-{[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-etil-amino}-etanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo 2-(etilamino)etanol por 4-piperidinametanol.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.98 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.75, 1.99 Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.58 (t, J=5.37 Hz, 2 H), 2.53 - 2.68 (m, 8 H), 1.03 (t, J=7.06 Hz, 3 H). (M+H)⁺ = 355/357.

Ejemplo 88B**Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}- amino)-etanol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.77 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.29, 1.84 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 3.60 (t, J=5.52 Hz, 2 H), 2.53 - 2.71 (m, 8 H), 1.05 (t, J=7.21 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 385.

Ejemplo 89**Trans-2-({3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-etil-amino)-etanol**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.02 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=8.24, 1.53 Hz, 1 H), 7.07 (d,

J=7.93 Hz, 1 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.71 (t, J=5.03 Hz, 2 H), 2.79 - 2.88 (m, 4H), 2.75 - 2.79 (m, 2 H), 2.65 - 2.71 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.14 (t, J=7.17 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 382.

Ejemplo 90

5 6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol

Ejemplo 90A

[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metanol

Se disolvió el producto del Ejemplo 1B (600.0 mg, 2.14 mmol) en 4 ml de THF y se enfrió a 0°C. A este se adicionó BH₃THF (1M en THF, 5.35 ml, 5.35 mmol) y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se adicionaron H₂O₂ 30% (2.5 ml) y NaOH 3M de manera sucesiva gota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se detuvo con salmuera, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con bisulfito de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía (5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (268.9mg, 42.1 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.79 (m, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 2.55 - 2.70 (m, 3 H) 2.42 (m, 1 H) 2.26 (m, 1H). EM: (M+H)⁺ = 298/300.

Ejemplo 90B

6-Bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se sustituyó pirrolidina por 4-piperidinametanol y se sustituyó el Ejemplo 90A por el Ejemplo 1 D.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 3.25-3.35 (m, 3 H) 2.76 - 2.92 (m, 4 H) 2.09-2.57 (m, 6 H). EM: (M+H)⁺ = 351/353.

6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 90B por el producto del Ejemplo 1E. EM: (M+H)⁺= 351.

5

Ejemplo 91

Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol

Ejemplo 91A

2-Amino-4-cloro-benzenotiol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A, sustituyendo 5-cloro-2-benzotiazolinona por 6-bromo-2-benzotiazolinona.

RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.03 (d, J=8.48 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J=8.31, 2.20 Hz, 1H), 4.43 (br, 2H). EM: (M+H)⁺= 160,
15 (M+H)⁺= 316 (dímero).

Ejemplo 91B

5-Cloro-2-(3-metilen-ciclobutil)-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, sustituyendo 91A por 1A (42% de rendimiento).

20 RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.96 (d, J=2.18 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.58, 2.03 Hz, 1 H), 4.88 - 4.95 (m, 1 H), 4.76 - 4.82 (m, 1 H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 3.14 - 3.30 (m, 2H), 2.90 - 3.12 (m, 2H). (M+H)⁺= 236.

Ejemplo 91 C

25

3-(5-Cloro-benzotiazol-2-il)-ciclobutanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, sustituyendo 91B por 1B (46% de rendimiento).

RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.99 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J=8.58, 2.03$ Hz, 1 H), 4.00 - 4.11 (m, 1 H), 3.56 - 3.75 (m, 4H). $(\text{M}+\text{H})^+ = 238$.

Ejemplo 91 D

5

Cis-3-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 D, sustituyendo 91C por 1C. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación.

Ejemplo 91 E

10

Trans-5-Cloro-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo 91D por 1D.

RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.98 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.54, 2.14$ Hz, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 2.62 - 2.81 (m, 3H), 2.44 - 2.58 (m, 2H), 2.25 - 2.37 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H), 1.43 - 1.54 (m, 1 H), 1.13 (d, $J=5.80$ Hz, 3 H). $(\text{M}+\text{H})^+ = 307$.

Ejemplo 91F

Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]- benzotiazol

20 En un recipiente de 4 ml, se cargaron el producto del Ejemplo 91E (30 mg, 0.098 mmol), fluoruro de potasio (19 mg, 0.323 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (5.3 mg, 0.0075 mmol) y se secaron en alto vacío durante 30 min. Se adicionó el producto del Ejemplo 2A (34 mg, 0.147 mmol) seguido de dioxano (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se
25 adicionó tri-t-butilfosfina (10%p en hexano, 45 μl , 0.0147 mmol) y el recipiente se selló y se calentó a 85°C durante toda la noche, posteriormente a 95°C durante 7h. La CCD (condiciones de CCD: 1 % de hidróxido de amonio y 10 % de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) mostró una nueva mancha además del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo tres
30 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con 0.35% de hidróxido de amonio y 3.5% de metanol en diclorometano) para dar 6 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.93 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.14 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 3.80 - 3.94 (m, 1 H), 3.46 - 3.60 (m, 1 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 2.66 - 2.84 (m, 3H), 2.60 - 2.61 (s, 3H), 2.50 - 2.54 (s, 3H), 2.26 - 2.40 (m, 2H), 1.62 - 2.04 (m, 4H), 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.15 (d, J=5.76 Hz, 3H). (M+H)⁺= 378.

Ejemplo 92

10 Trans-5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91F, sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por el Ejemplo 2A.

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8.34 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.29, 1.84 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.81 - 3.92 (m, 1H), 3.46 - 3.61 (m, 1H), 2.99 - 3.17 (m, 1H), 2.63 - 2.86 (m, 3H), 2.48 - 2.62 (m, 2H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 1.45 - 2.03 (m, 4H), 1.14 (s, 3H). (M+H)⁺= 411.

Ejemplo 93

20 Trans-6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 A-C, sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 44A.

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.90 - 7.98 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.56 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.50 - 3.63 (m, 1 H) 3.01 - 3.22 (m, 1 H) 2.67 - 2.89 (m, 2 H) 2.50 - 2.64 (m, 2 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.65 - 1.81 (m, 2 H) 1.46 - 1.58 (m, 1 H) 1.17 (d, J=4.60 Hz, 3 H). (M+H)⁺= 353.

Ejemplo 94

Trans-2-[3-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 A-C, sustituyendo el Ejemplo 78A por el Ejemplo 44A.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7.88 - 7.98 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 4.60 - 4.80 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.76 - 3.89 (m, 1 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 2.44 - 2.65 (m, 5 H) 2.25 - 2.39 (m, 2 H) 1.80 - 2.04 (m, 3 H) 1.52 - 1.62 (m, 2 H). (M+H)⁺= 371.

Ejemplo 95

10 **Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 61A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por ácido pirimidina-5-borónico.

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (s, 2 H) 8.07 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=2.03 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.48, 2.03 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 3.18 - 3.34 (m, 5 H) 2.49- 2.61 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 3 H) 2.03 - 2.19 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 353.

Ejemplo 96

20 **Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 61A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el Ejemplo 2A (2,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina) por ácido pirimidina-5-borónico.

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.75 (d, J= 1.36 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.48, 1.70 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 3.96 - 4.08 (m, 1 H) 3.19- 3.40 (m, 5 H) 2.59 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.37 - 2.56 (m, 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 350.

Ejemplo 97

Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el éster pinacólico del ácido 1-metil-4-1H-pirazolborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 - 7.97 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.55 (dd, J=8.31, 1.86 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.92 - 4.07 (m, 1 H) 3.21 - 3.45 (m, 5 H) 2.36 - 2.62 (m, 4 H) 2.06 - 2.24 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 325.

Ejemplo 98**Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 2 H) 8.07 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.98 (d, J= 1.83 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 3.33 - 3.44 (m, 1 H) 2.45- 2.65 (m, 8 H) 1.58 - 1.75 (m, 8 H). EM: (M+H)⁺= 395.

Ejemplo 99**Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el Ejemplo 2A (2,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina) por ácido pirimidina-5-borónico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.24, 1.83 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 1 H) 2.59 (s, 6 H) 2.45 - 2.56 (m, 8 H) 1.58 - 1.73 (m, 8 H). EM: (M+H)⁺= 392.

Ejemplo 100**Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol**

Abt

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el éster pinacólico del ácido 1-metil-4-1H-pirazoloborónico por ácido pirimidina-5-borónico.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.89 - 7.97 (m, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.55 (dd, $J=8.39, 1.68$ Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.30 - 3.41 (m, 1 H) 2.46 - 2.61 (m, 8 H) 1.56 - 1.71 (m, 8 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 367$.

Ejemplo 101

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida

10

Ejemplo 101 A

Cis-2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina

- Se cargaron el producto del Ejemplo 44A (trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol) (658 mg, 1.875 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (34 mg, 0.037 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-
15 1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 70 mg, 0.113 mmol) y tert-butoxido de sodio (249 mg, 2.62 mmol) en un tubo y éste se selló. El sistema se sometió a vacío durante 2 horas y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se adicionó tolueno (10 mL) seguido de benzofenona imina (409 mg, 377 μL , 2.25 mmol). El tubo sellado se calentó en un baño de aceite (temp 95°C) durante 18 horas. La CCD (condiciones
20 de CCD: 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) confirmó con dos nuevas manchas que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo como la benzofenona
25 imina. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y HCl 2N (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCD (condiciones de CCD: 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) indicó la conversión completa del material de partida (imina) a dos nuevos productos. La mezcla se basificó con NaOH 2N (6 mL) y se extrajo tres
30 veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.4% de hidróxido de amonio y 4% de metanol en diclorometano). El producto con un valor de R_f de

0.3 (condiciones de CCD: 0.5 % de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) correspondía al producto cis (270 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H) 6.79 (dd, $J=8.82$, 2.37 Hz, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 2.68 - 2.82 (m, 1 H) 2.55 - 2.69 (m, 2 H) 2.16 - 2.39 (m, 6 H) 1.52 - 1.65 (m, 4 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 288$.

Ejemplo 101B

Trans-2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina

En la preparación anterior, el producto con un valor de R_f de 0.2 (condiciones de CCD: 0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano sobre gel de sílice) correspondía al isómero trans (100 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H) 6.80 (dd, $J=8.65$, 2.20 Hz, 1 H) 3.67 - 3.83 (m, 3 H) 2.99 - 3.15 (m, 1 H) 2.46 - 2.60 (m, 4 H) 2.21 - 2.38 (m, 4 H) 1.53 - 1.68 (m, 4 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 288$.

Ejemplo 101C

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 101A (20 mg, 0.070 mmol) en diclorometano anhidro (1.5 mL). Se adicionaron trietilamina (35.6 mg, 49 μL , 0.35 mmol) y cloruro de acetilo (10 μL , 0.14 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y posteriormente se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.39 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 2.72 - 2.83 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.24 - 2.39 (m, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 330$.

Ejemplo 102

Cis-2-Cloro-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de cloroacetilo por cloruro de acetilo.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.38 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 3.49 - 3.61 (m, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 2.20 - 2.41 (m, 6 H) 1.54 - 1.63 (m, 4 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 364$.

Ejemplo 103

10 **Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de propionilo por cloruro de acetilo.

- 15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.30 (d, 1 H) 7.23 (dd, $J=8.54$, 2.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.60 (m, 1 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.43 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 6 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H) 1.27 (t, $J=7.63$ Hz, 3 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 344$.

Ejemplo 104

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)benzotiazol-6-il]-isobutiramida

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de isobutirilo por cloruro de acetilo.

- 25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.23 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.48 - 2.59 (m, 1 H) 2.22 - 2.39 (m, 6 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H) 1.28 (d, $J=7.02$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 358$.

Ejemplo 105

**Cis- [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido
Ciclopropanocarboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de acetilo.

5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.24 (dd, $J=8.70$, 1.98 Hz, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 2.73 - 2.81 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 6 H) 1.56 - 1.64 (m, 4 H) 1.49 - 1.56 (m, 1 H) 1.40 - 1.49 (m, 2 H) 1.08 - 1.15 (m, 2 H) 0.83 - 0.91 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 356$.

Ejemplo 106

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)benzotiazol-6-il]-amida del ácido 10 ciclobutanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de ciclobutanocarbonilo por cloruro de acetilo.

15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.54$, 2.14 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 3.48 - 3.60 (m, 1 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 2.72 - 2.83 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.19 - 2.36 (m, 8 H) 1.89 - 2.09 (m, 2 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.40 - 1.50 (m, $J=4.88$ Hz, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 370$.

Ejemplo 107

20 Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de ciclopentanocarbonilo por cloruro de acetilo.

25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.60 (m, 1 H) 2.61 - 2.83 (m, 4 H) 2.22 - 2.40 (m, 6 H) 1.87 - 2.01 (m, 4 H) 1.78 - 1.86 (m, 2 H) 1.55 - 1.68 (m, 6 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 384$.

Ejemplo 108

**Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido
ciclohexanocarboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de ciclohexanocarbonilo por
5 cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.85 Hz, 1
H) 7.30 (s, 1 H) 7.22 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 2.72 - 2.81 (m,
1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.21 - 2.40 (m, 6 H) 1.93 - 2.02 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 2
H) 1.67 - 1.74 (m, 1 H) 1.52 - 1.64 (m, 6 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.21 - 1.40 (m, 4
10 H). EM: (M+H)⁺= 384.

Ejemplo 109

**Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido Furan-2-
carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
15 Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 2-furoilo por cloruro de
acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.90 (d,
J=8.54 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.40 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H)
6.58 (dd, J=3.51, 1.68 Hz, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 2.74 - 2.83 (m, 1 H) 2.61 -
20 2.71 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 6 H) 1.55 - 1.64 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM:
(M+H)⁺= 382.

Ejemplo 110

Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
25 Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-cianobenzoilo por cloruro
de acetilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.96 - 8.02 (m, 3 H)
7.92 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.39 (dd, J=8.75, 2.30 Hz, 1 H)
3.49 - 3.62 (m, 1 H) 2.73 - 2.85 (m, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 6 H)
30 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 417.

Ejemplo 111

Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-cianobencenosulfonilo
por cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.54 Hz, 1
H) 7.87 - 7.91 (m, 3 H) 7.51 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H)
3.57-3.64 (m, 1 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 6 H)
10 1.56 - 1.65 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 453.

Ejemplo 112

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido tiofeno-2- sulfónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
15 Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de tiofeno-2-sulfonilo por
cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=3.97, 1.22
Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=5.03, 1.37 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=5.03,
3.81 Hz, 2 H) 7.12 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 3.53 - 3.64 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1
20 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 6 H) 1.55 - 1.63 (m, 4 H) 1.40 - 1.51 (m, 2
H). EM: (M+H)⁺= 434.

Ejemplo 113

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido tiofeno-2- carboxílico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de 2-tiofenocarbonilo por
cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.54 Hz, 1
H) 7.81 (s, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.37 (dd, J=8.54, 2.14 Hz,
30 1 H) 7.15 (dd, J=5.03, 3.81 Hz, 1 H) 3.50 - 3.60 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 2.61 -

2.72 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 6 H) 1.55 - 1.63 (m, 4 H) 1.41 - 1.50 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 398.

Ejemplo 114

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 C, excepto porque se sustituyó cloruro de 2-tiofeno acetilo por cloruro de acetilo.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.33 (dd, J=4.58, 1.83 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.64 (m, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 6 H) 1.52 - 1.65 (m, 4 H) 1.45 (s, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 412.

Ejemplo 115

éster isobutilico del ácido Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloroformiato de isobutilo por cloruro de acetilo.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1 H) 7.84 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 3.98 (d, J=6.71 Hz, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 6 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 0.98 (d, J=6.71 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺ = 388.

Ejemplo 116

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido morfolina-4-carboxílico

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-morfolina carbonilo por cloruro de acetilo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.49 - 3.53 (m, 4 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 2.72 - 2.80 (m, 1 H) 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 6 H) 1.54 - 1.62 (m, 4 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 401$.

5

Ejemplo 117

Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido pirazina-2-carboxílico

Se disolvió el producto del Ejemplo 101A (59 mg, 0.206 mmol) en diclorometano anhidro (2.0 ml). A la solución se adicionaron ácido 2-pirazina carboxílico (51 mg, 0.412 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0.412 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0.206 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y posteriormente se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a pH 9 con NaOH 1N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.6% de hidróxido de amonio y 6% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.81 (s, 1 H) 9.54 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.83 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.52 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 6 H) 1.55 - 1.64 (m, 4 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 394$.

Ejemplo 118

Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-2-tiofen-3-il-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-tiofenoacético por ácido 2-pirazina carboxílico.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.34 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=4.88$, 3.05 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.13 (dd, $J=8.70$, 2.29 Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 2.73 - 2.81 (m, 1 H) 2.61 - 2.69 (m, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 6 H) 1.54 - 1.63 (m, 4 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+= 412$.

Ejemplo 119**Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-3-tiofen-2-il-propionamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-(2-tienil)propanoico por ácido 2-pirazina carboxílico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 6.93 (dd, J=5.03, 3.51 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.30 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 3 H)
10 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 6 H) 1.54 - 1.65 (m, 4 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H).
EM: (M+H)⁺= 426.

Ejemplo 120**Cis-3-Furan-2-il-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-(2-furil)propanoico por ácido 2-pirazina carboxílico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 6.27 - 6.34 (m, 1 H) 6.09 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 1 H) 3.10 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 2.70 - 2.83 (m, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.22 - 2.40 (m, 6 H) 1.54 - 1.65 (m, 4 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 410.

Ejemplo 121**Cis- [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido Pirimidina-5-carboxílico**

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 5-pirimidinacarboxílico por ácido 2-pirazina carboxílico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 9.25 (s, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 7.99 -
30 8.07 (m, 1 H) 7.93 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1 H) 3.52 - 3.63

AC

(m, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.63 - 2.73 (m, 2 H) 2.22 - 2.42 (m, 6 H) 1.54 - 1.64 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 394.

Ejemplo 122

Trans-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de 4-cianobenzoilo por cloruro de acetilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H) 7.40 (dd, J=8.90, 2.15 Hz, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 4 H) 2.23 - 2.37 (m, 4 H) 1.54 - 1.66 (m, 4 H) 1.40 - 1.53 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 417.

Ejemplo 123

Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de propionilo por cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (d, J= 1.53 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 3.74 - 3.85 (m, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 4 H) 2.44 (q, J=7.63 Hz, 2 H) 2.21 - 2.38 (m, 4 H) 1.56 - 1.63 (m, 4 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H) 1.28 (t, J=7.63 Hz, 3 H). EM: (M+H)⁺ = 344.

Ejemplo 124

Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de isobutirilo por cloruro de acetilo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 5 H) 2.22 - 2.37 (m, 4 H) 1.56 - 1.64 (m, 4 H) 1.42 - 1.52 (m, 2 H) 1.29 (d, J=6.71 Hz, 6 H). EM: (M+H)⁺ = 358.

Ejemplo 125

Éster isobutílico del ácido Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloroformiato de isobutilo por cloruro de acetilo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 3.98 (d, $J=6.41$ Hz, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 2.48 - 2.60 (m, 4 H) 2.19 - 2.38 (m, 4 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H)
10 1.55 - 1.68 (m, 4 H) 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 0.98 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+=388$.

Ejemplo 126

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclopropano carbonilo por cloruro de acetilo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 3.74 - 3.85 (m, 1 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 4 H)
20 H) 2.19 - 2.39 (m, 4 H) 1.57 - 1.64 (m, 4 H) 1.50 - 1.57 (m, 1 H) 1.41 - 1.48 (m, 2 H) 1.08 - 1.15 (m, 2 H) 0.82 - 0.94 (m, 2 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+=356$.

Ejemplo 127

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclobutano carbonilo por cloruro de acetilo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.24 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.14 - 3.23 (m,

~~AKI~~

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.41 (dd, J=8.54, 2.14 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 6.59 (dd, J=3.51, 1.68 Hz, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 2.51 - 2.64 (m, 4 H) 2.21 - 2.41 (m, 4 H) 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 1.40 - 1.52 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 382.

Ejemplo 131

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]- amida del ácido morfolina-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de 4-morfolina carbonilo por cloruro de acetilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.18 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 3.71 - 3.85 (m, 4 H) 3.45 - 3.56 (m, 4 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 2.47 - 2.59 (m, 4 H) 2.21 - 2.38 (m, 4 H) 1.40 - 1.67 (m, 4 H) 1.20 - 1.31 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 401.

Ejemplo 132

Trans [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A, y se sustituyó ácido 5-pirimidina carboxílico por ácido 2-pirazina carboxílico.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 9.25 (s, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.96 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 2.57 (t, J=7.17 Hz, 4 H) 2.19 - 2.42 (m, 4 H) 1.55 - 1.65 (m, 4 H) 1.39 - 1.54 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 394.

Ejemplo 133

Trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A.

1182

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.82 (s, 1 H) 9.54 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.84 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 7.97 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H) 2.19 - 2.41 (m, 4 H) 1.55 - 1.66 (m, 4 H) 1.41 - 1.52 (m, 2 H). EM: (M+H) $^+$ = 394.

Ejemplo 134

[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-5-il-amina racémica

Se cargaron el producto del Ejemplo 101A (cis-2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina) (50 mg, 0.174 mmol), 5-bromopirimidina (42 mg, 0.264 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6.5 mg, 0.007 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 8.7 mg, 0.014 mmol) y tert-butoxido de sodio (23 mg, 0.242 mmol) en un tubo, el cual se selló. El tubo se sometió a alto vacío durante 2 horas y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se adicionó tolueno (2 ml) y el recipiente de reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 145 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.4% de hidróxido de amonio y 4% de metanol en diclorometano). El producto recolectado era una mezcla de los isómeros cis y trans.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (s, 1 H) 8.50 - 8.56 (m, 2 H) 7.89 (d, $J=8.90$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.59, 2.15$ Hz, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 3.48 - 3.63 (m, 1 H) 2.73 - 2.85 (m, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 6 H) 1.54 - 1.66 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H) $^+$ = 366.

Ejemplo 135

[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-2-il-amina racémica

Se cargaron producto del Ejemplo 44A (trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-1,3-benzotiazol) (100 mg, 0.285 mmol), 2-aminopirimidina (35 mg, 0.368 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (10.4 mg, 0.011 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 14 mg, 0.022 mmol) y tert-butoxido de sodio (38 mg, 0.400 mmol) en un tubo y éste se selló. El tubo se sometió a alto vacío durante 2 horas y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se adicionó tolueno (2 ml) y el recipiente de reacción se puso en un reactor de

microondas y se calentó a 145°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0.4% de hidróxido de amonio y 4% de metanol en diclorometano). El producto recolectado era una mezcla de los isómeros cis y trans (98 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 - 8.49 (m, 3 H) 7.89 (d, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 6.75 (t, J=4.76 Hz, 1 H) 3.75 - 3.86 (m, 0.6 H) 3.48 - 3.62 (m, 0.4 H) 3.03 - 3.17 (m, 0.6 H) 2.73 - 2.84 (m, 0.4 H) 2.48-2.72 (m, 4 H) 2.21 - 2.42 (m, 4 H) 1.55 - 1.66 (m, 4 H) 1.41 - 1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 366.

Ejemplo 136

(5-bromo-pirimidin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-bromopirimidina por 2-aminopirimidina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (s, 2 H) 8.39 (dd, J=5.83, 2.15 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J= 11.81, 8.75 Hz, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 0.4 H) 3.49 - 3.61 (m, 0.6 H) 3.04 - 3.16 (m, 0.4 H) 2.72 - 2.85 (m, 0.6 H) 2.50 - 2.71 (m, 4 H) 2.22 - 2.41 (m, 4 H) 1.54 - 1.67 (m, 4 H) 1.41 - 1.50 (m, 2 H).

Ejemplo 137

(5-metil-Piridin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-metilpiridina por 2-aminopirimidina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 7.98 (d, J=2.37 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.31, 2.20 Hz, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 6.79 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 3.76 - 3.89 (m, 0.3 H) 3.48 - 3.61 (m, 0.7 H) 3.06 - 3.22 (m, 0.3 H) 2.74 - 2.87 (m, 0.7 H) 2.53 - 2.72 (m, 4 H) 2.28 - 2.44 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 1.53 - 1.71 (m, 4 H) 1.39 - 1.52 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺= 379.

Ejemplo 138**6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il-amino]-nicotinonitrilo
racémico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopirimidina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (t, J=2.45 Hz, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H)
7.67 (dd, J=8.75, 2.30 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.77 (dd, J=8.44,
2.92 Hz, 1 H) 3.75 - 3.87 (m, 0.3 H) 3.50 - 3.66 (m, 0.7 H) 3.04 - 3.17 (m, 0.3 H)
10 2.75 - 2.85 (m, 0.7 H) 2.51 - 2.73 (m, 4 H) 2.22 - 2.40 (m, 4 H) 1.61 (s, 4 H) 1.40 -
1.51 (m, 2 H). EM: (M+H)⁺ = 390.

Ejemplo 139**2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidin-2-
ona**

15 **Ejemplo 139A**

6-Bromo-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1E, sustituyendo (S)-2-metilpiperidina por 2-(R)-metilpirrolidina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 ppm (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz,
20 1 H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1H), 3.53 (m, 1 H), 2.50-2.85 (m,
6H), 2.19 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.41 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H). EM (ESI,
M+H⁺): 365.9.

Ejemplo 139B**2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidin-2- ona**

25 A un recipiente de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se
adicionó el Ejemplo 139A (50 mg, 0.14 mmol), seguido de azetidin-2-ona (50 mg,
0.7 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.5 mg, 0.004 mmol), Xantphos (6.1 mg, 0.011 mmol, Strem
Chemicals, 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098) y CsCO₃ (65 mg, 0.2
mmol). Posteriormente se selló el recipiente de reacción con una tapa de

103

124

aluminio, y se purgó con N₂ al menos 10 veces. Posteriormente se introdujo dioxano (2 mL) mediante una jeringa. La mezcla se sometió a ultrasonido, y posteriormente se calentó en un horno de microondas a 200°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 23°C, y se filtró. El solvente se removió a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo (0-80%)/hexanos) para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 ppm (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.17 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.51 (m, 3H), 2.11 (m, 1 H), 1.64 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 356.1.

Ejemplo 140

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo pirrolodin-2-ona por azetidin-2-ona.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 ppm (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 2.48-2.73 (m, 8H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (m, 1 H), 1.62 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 370.1.

20

Ejemplo 141

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-piperidin-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo piperidin-2-ona por azetidin-2-ona.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 ppm (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 3.75 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52 (m, 1 H), 2.49-2.80 (m, 8H), 2.14 (m, 1 H), 1.97 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.06 (m, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 384.1.

Ejemplo 142

124

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-homopirrolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo homopirrolodin-2-ona por azetidin-2-ona.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 ppm (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 3.80 (m, 2H), 3.76 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.73 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.10 (m, 1 H), 1.86 (m, 6H), 1.62 (m, 4H), 1.41 (m, 1 H), 1.04 (m, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 398.2.

Ejemplo 143

10 **2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

Ejemplo 143A

2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo

- Se disolvió 6-bromo-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol
 15 (Ejemplo 139A, 2.0 g, 5.5 mmol) en metanol (60 ml), seguido del catalizador PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (225 mg, 0.3 mmol, también conocido como cloruro de paladio(II)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, CAS #72287-26-4), y se calentó a 80°C bajo presión de CO (4.137 x 10⁵ Pa -60 psi-) durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 23°C, y se filtró. El solvente se removió a presión reducida y el
 20 residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 10-80% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título.

- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.58 ppm (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.10 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.49 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.76 (m, 4H), 1.60 (m, 2H),
 25 1.40 (m, 2H), 1.00 (m, 2H). EM (ESI, M+H⁺): 345.1.

Ejemplo 143B

Ácido 2-{Trans-3[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxílico

- 2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6- carboxilato de metilo (Ejemplo 143A, 2.0 g, 5.8 mmol) se disolvió en metanol (600 ml), seguido
 30 de H₂O (300 mg, 16.7 mmol) y metóxido de sodio (1.4 g, 26 mmol) a 23°C.

Posteriormente se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 23⁰C durante 1 día. Se removieron el solvente y el exceso de agua. Se adicionó HCl (2N) para hacer la mezcla ligeramente ácida (pH ~5-6). Se removió el exceso de agua. El sólido se trituró con CH₂Cl₂/MeOH, y se filtró. Los solventes del filtrado se removieron al vacío. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y se filtró nuevamente. La remoción del solvente dio el producto deseado como un sólido blanco apagado (2.13 g, 100%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.54 ppm (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.70-3.10 (m, 7H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 331.0.

Ejemplo 143C

2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

Se adicionó ácido 2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Ejemplo 143B, 20 mg, 0.062 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (17 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 23⁰C, seguido de 1 gota de una cantidad catalítica de DMF. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara durante 1 h. El solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se removieron al vacío, el residuo sólido se disolvió nuevamente en CH₂Cl₂ (0.5 mL). Posteriormente se adicionó un exceso de amoníaco (2 mL, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) al recipiente de reacción. Posteriormente se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche. El solvente se removió, y el producto crudo se purificó mediante HPLC (columna C-18, 0.1% de TFA en acetonitrilo) para dar 16 mg del producto como una sal TFA (65%).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 8.51 ppm (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 4.00 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.83 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 5H), 2.74 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.41 (m, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 330.0.

Ejemplo 144

N-Isopropil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-isopropilamina por amoníaco.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.43 ppm (m, 1 H), 7.94-8.03 (m, 2H), 4.23 (m, 1 H), 3.96 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 372.1.

Ejemplo 145

5 N-ciclopropil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo ciclopropilamina por amoníaco.

10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.43 ppm (m, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 4.00 (m, 1 H), 3.82 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.40 (m, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.67 (m, 2H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 370.1.

Ejemplo 146

N-fenil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo anilina por amoníaco.

20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.57 ppm (m, 1 H), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.82 (m, 2H), 3.07 (m, 1 H), 2.96 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.41 (m, 3H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 406.1.

Ejemplo 147

N-tiazol-2-il-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-aminotiazol por amoníaco.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.68 ppm (m, 1 H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.85 (m, 2H), 3.10 (m, 1 H), 2.95 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.41 (m, 3H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 413.1.

100

Ejemplo 148**N-bencil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 143C, sustituyendo 2-bencilamina por amoniaco.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.48 ppm (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.38 (m, 2H),
7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 1 H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (m, 1 H), 3.82 (m, 2H), 3.04 (m, 1
H), 2.93 (m, 3H), 2.73 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.40 (m, 3H). EM (ESI,
M+H⁺): 420.1.

10

Ejemplo 149**N-(2-fenetil)-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 143C, sustituyendo 2-fenetilamina por amoniaco.

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.40 ppm (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1 H),
7.27 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H),
3.04 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.94 (m, 3H),
1.73 (m, 3H), 1.40 (m, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 434.2.

Ejemplo 150

20 **N,N-dimetil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 143C, sustituyendo dimetilamina por amoniaco.

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 8.08 ppm (m, 1 H), 8.03 (m, 1H), 7.58 (m, 1 H),
4.00 (m, 1 H), 3.83 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (m, 1 H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (m, 3H),
2.72 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 1.68 (m, 3H), 1.40 (m, 3H). EM (ESI, M+H⁺): 358.1.

Ejemplo 151**(Pirrolidin-1-il)-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-metanona**

100

184

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo pirrolidina por amoníaco.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.17 ppm (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.81 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (m, 1 H), 2.90 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 7H), 1.68 (m, 3H), 1.40 (m, 3H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 384.1.

Ejemplo 152

2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil-pirrolidin-2-ona

10

Ejemplo 152A

6-Bromo-2-[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo piperidina por 2-(R)-metilpirrolidina.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 ppm (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.56 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.47 (m, 2H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 351.9.

Ejemplo 152B

2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil-pirrolidin-2-ona

A un recipiente de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó 6-bromo-2-[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol (3, 50 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.0 mg, 0.004 mmol), Xantphos (6.9 mg, 0.012 mmol) y CsCO_3 (68 mg, 0.2 mmol), seguido de 3-metilpirrolidin-2-ona (50 mg, 0.5 mmol). Posteriormente se selló el recipiente de reacción con una tapa de aluminio, y se puso en atmósfera inerte purgando con N_2 . Posteriormente se introdujo dioxano (2 ml) mediante una jeringa. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido brevemente para asegurar la mezcla del contenido, y posteriormente se calentó en un horno de microondas comercial a 150°C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró para remover los sólidos. El solvente se removió al vacío y la mezcla residual se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo (0-80%)/hexanos) para dar el compuesto del título como un producto puro (28 mg, 55%).

189

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.33 ppm (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.85 (m, 3H), 2.72 (m, 1 H), 2.59 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (m, 1 H), 1.40-1.75 (m, 8H), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 3H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 370.1.

5

Ejemplo 153

2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152B, sustituyendo oxazolidin-2-ona por azetidin-2-ona.

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.14 ppm (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1 H), 4.55 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.97 (m, 1 H), 3.70 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.70 (m, 4H), 1.50-2.00 (m, 6H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 358.0.

Ejemplo 154

2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilimidazolidin-2-ona

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152B, sustituyendo 3-metilimidazolidin-2-ona por azetidin-2-ona.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 ppm (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 3.88 (m, 3H), 3.75 (m, 1 H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 1.50-2.00 (m, 6H). EM (ESI, $\text{M}+\text{H}^+$): 371.1.

Determinación de la Actividad Biológica

Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del receptor 3 de histamina (ligandos del receptor H_3), se llevaron a cabo los siguientes ensayos de acuerdo con los métodos previamente descritos (ver European Journal of Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); y Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

- El receptor H_3 de rata se clonó y se expresó en células, y se llevaron a cabo ensayos de unión competitiva de acuerdo con los métodos previamente descritos (ver Esbenshade, y cols. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 313:165-175, 2005; Esbenshade y cols., *Biochemical Pharmacology* 68 (2004) 933- 945; Krueger, y cols. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 314:271-281, 2005. Las membranas se prepararon a partir de células C6 o HEK293, que expresan el receptor de histamina H_3 de rata, mediante homogenización en hielo en amortiguador TE (amortiguador Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, que contenía EDTA 5 mM), benzamidina 1 mM, aprotinina 2 $\mu\text{g/ml}$, leupeptina 1 $\mu\text{g/ml}$, y pepstatina 1 $\mu\text{g/ml}$. El homogenato se centrifugó a 40,000 g durante 20 minutos a 4°C . Se repitió este paso, y el sedimento resultante se resuspendió en amortiguador TE. Las alícuotas se congelaron a -70°C hasta cuando se necesitaron. En el día del ensayo, las membranas se descongelaron y se diluyeron con amortiguador TE.
- 15 Las preparaciones de membrana se incubaron con [^3H]-N- α -metilhistamina (0.5-1.0 nM) en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de ligandos para la unión competitiva al receptor H_3 . Las incubaciones de unión se llevaron a cabo en un volumen final de 0.5 ml de amortiguador TE a 25°C y finalizaron después de 30 minutos.
- 20 Se usó tioperamida (30 μM) para definir la unión no específica. La terminación de todas las reacciones de unión se hizo mediante filtración al vacío sobre filtros Unifilters (Perkin Elmer Life Sciences) previamente remojados en polietilenimina (0.3%) o filtros Whatman GF/B seguida de tres breves lavados con 2 ml de amortiguador TE enfriado en hielo. Las radiomarcas unidas se determinaron mediante conteo de centelleo líquido. Para todos los ensayos de unión competitiva de radioligandos, se determinaron los valores de IC_{50} y las pendientes de Hill mediante la transformación de Hill de los datos y los valores de pK_i se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff.
- 25
- De manera general, los compuestos representativos de la invención demostraron afinidades de unión en el ensayo anterior de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 500 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a los receptores 3 de histamina con afinidades de unión de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 10 nM. Los compuestos más preferidos de la invención se unieron a los receptores 3 de histamina con afinidades de unión de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 0.9 nM.
- 30
- 35

192

Los compuestos de la invención son ligandos del receptor 3 de histamina que modulan la función del receptor 3 de histamina alterando la actividad del receptor. Estos compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activantes del receptor. Estos compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor 3 de histamina o pueden ser agonistas que activan el receptor.

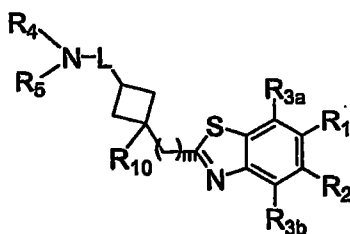
Se entiende que la anterior descripción detallada y los ejemplos acompañantes son únicamente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones al alcance de la invención, el cual se define solamente mediante las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

Los diversos cambios y modificaciones a las realizaciones reveladas serán aparentes para aquellos versados en la materia. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación aquellos relacionados con estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones, o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones del uso de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

7192

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

5 o una sal, éster, amida, profármaco, o forma radiomarcada farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m es 0 o 1;

uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ carbonilo, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$, un grupo de la fórmula $-L_2-R_6$, o un grupo de la fórmula $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$;

15 el otro de R_1 y R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$;

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$, y $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$;

20 R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y cicloalquilo; o R_4 y R_5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno, forman un anillo no aromático;

R_6 es arilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

25 R_{6a} es arilo o heterociclo;

R_{6b} es arilo o heterociclo;

L es un enlace o alquileno;

L_2 es un enlace, -O-, alquileno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, o -N(R₁₅)-;

- 5 L_{3a} y L_{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de un enlace, -O-, alquileno, -C(=O)-, -S-, -SO₂N(R_{14a})-, -N(R_{14a})SO₂-, -C(O)N(R_{14a})-, -N(R_{14a})C(O)-, y -N(R₁₅)-;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, fluoro, hidroxilo, y alquilo;

- 10 R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo;

R_{15} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, y (R_{14a})(R_{14b})NC(O)-; y

- 15 R_A y R_B se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, y formilo.

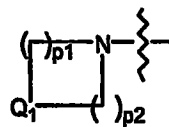
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es -L₂-R₆, en donde L_2 es un enlace y R_6 es como se definió en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_6 es un heterociclo que puede ser no sustituido, o alternatively puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de la lista de acilo, aciloxi, alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, alquiltio, -NR_AR_B, (NR_AR_B)carbonilo, -SO₂N(R_{14a})(R_{14b}), y, -N(R_{14a})SO₂(R_{14b}).

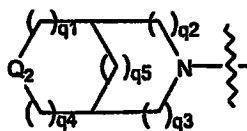
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste de furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo,

benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidinilo, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

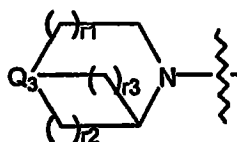
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste de cianofenilo, pirazolilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridinilo, piridazinonilo, y quinolinilo, en donde cada anillo se sustituye con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados de metoxi y metilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{3a} y R_{3b} son ambos hidrógeno.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_4 y R_5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido cada uno forman un anillo no aromático, en donde el anillo no aromático es un anillo no aromático de 4 a 9 miembros.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el anillo no aromático es un anillo de la estructura:



(a) ;



(b) ; y



(c) ;

Q_1 es O, S, $-N(R_{20})-$, o C;