

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

OPS

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-129204

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS DE PIRIDIL AMIDA SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 213/81

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

611



No. 08-129204- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 14:53:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 183

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.
Lugar de Constitución : Bélgica
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/069723

Fecha 25 de mayo de 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/143422 A3

Fecha 13 de diciembre de 2007

6 TÍTULO (54)

COMPUESTOS DE PIRIDIL AMIDA SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR H₃ DE LA HISTAMINA.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 213/81

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América

(32) Fecha
30 de mayo de 2006
22 de agosto de 2006

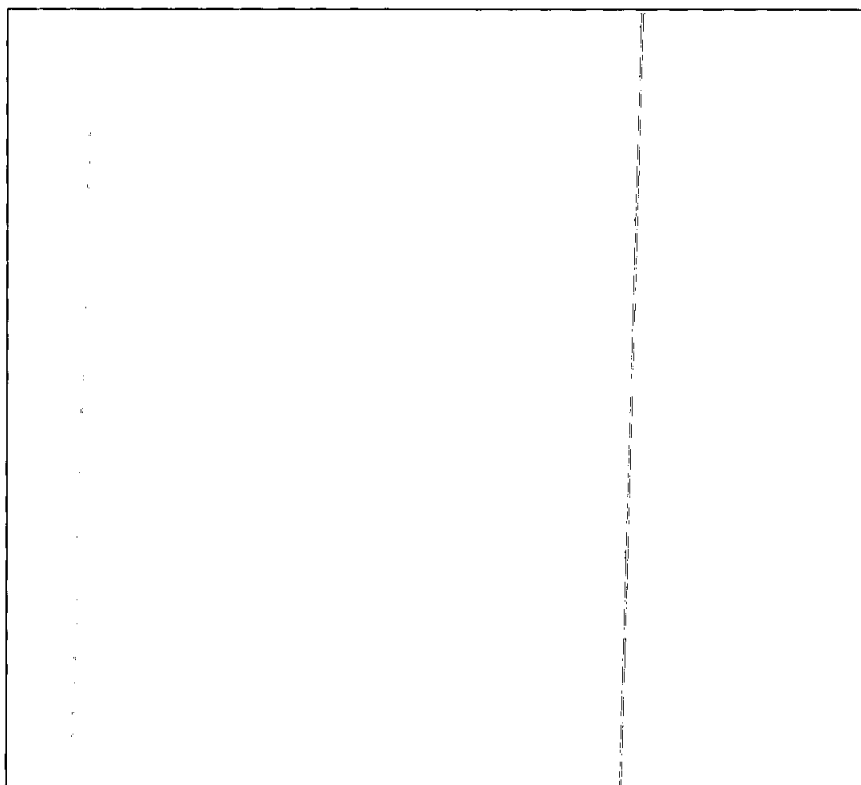
(31) Número de Solicitud
60/803.407
60/823.108

9 Comprobante de pago No. 08 - 91,373

Fecha 24 de noviembre de 2008

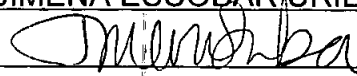
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,373
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129204- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 14:53:52 Dep. 2020 NUECREACION
Ira 11 PATENTE(IYI) Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 183

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95149655	24/11/2008	60,625,000.00

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

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. _____

P-1804
2

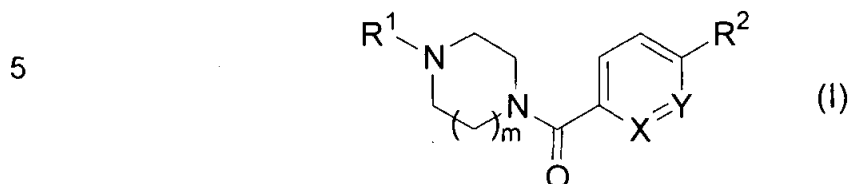
ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **KEITH, John, M.**
(16724 Alondra Drive, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América);
- 2.) **LETAVIC, Michael, A.**
(4379 Mistral Place, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);
- 3.) **LY, Kiev, S.**
(7924 Avenida Navidad, #124, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);
- 4.) **MANI, Neelakandha, S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 5.) **MILLS, John, E.**
(643 Sourwood Drive, Hatfield, Pennsylvania 19440, Estados Unidos de América);
- 6.) **PANDIT, Chennagiri, R.**
(12894 Amaranth Street, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 7.) **VILLANI, Frank, J.**
(2 Pinewood Lane, Perkashie, Pennsylvania 18944, Estados Unidos de América);
- 8.) **ZHONG, Hua**
(1625 Holly Hill Lane, Maple Glen, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de piridilamida de Fórmula (I):



en donde R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado; m es 1 ó 2; X es N o CH; Y es N o CR^a; R^a es -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H o -CONR^bR^c; en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; y R² es -H o -Z-Ar; con la condición de que uno de X y Y es N y uno de R^a y R² es -Z-Ar; en donde Z es O o S; y Ar es un grupo fenilo o heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R³; en donde cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; son moduladores del receptor H₃ de la histamina útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor H₃ de la histamina.

20

28B

P08-1991F

COMPUESTOS DE PIRIDIL AMIDA SUSTITUIDOS COMO MODULADORES
DEL RECEPTOR H₃ DE LA HISTAMINA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos de piridil amida, métodos para hacerlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y condiciones mediadas por el receptor H₃ de la

10 histamina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor H₃ de la histamina se describió primero como un

15 autorreceptor presináptico en el sistema nervioso central (CNS) (Arrang, J.-M. et al., Nature 1983, 302, 832-837) que controla la síntesis y liberación de la histamina. El receptor H₃ de la histamina se expresa principalmente en el sistema nervioso central (CNS) de los mamíferos, con alguna expresión mínima en los tejidos periféricos tales como el músculo vascular liso.

20 Así, se han propuesto varias indicaciones para los antagonistas y los agonistas inversos H₃ de la histamina, basándose en la farmacología animal y otros experimentos con los antagonistas H₃ de la histamina (por ejemplo, tioperamida). (Véase: "The Histamine H₃ Receptor-A Target for New

Drugs", Leurs, R. y Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408, 860-864.). Estos incluyen condiciones tales como trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos siquiátricos y otros trastornos.

5 Por ejemplo, las antagonistas H_3 de la histamina han mostrado tener una actividad farmacológica relevante para varios síntomas clave de depresión, incluyendo trastornos del sueño (por ejemplo, perturbaciones del sueño, fatiga y letargia) y dificultades cognoscitivas (por ejemplo, disminución de la memoria y de la concentración), como se describió anteriormente. Para
10 revisiones, véase: Celanire, S. Drug Discovery Today 2005, 10(23/24), 1613-1627; Hancock, A.A. Biochem. Pharmacol. 2006, 71, 1103-1113.

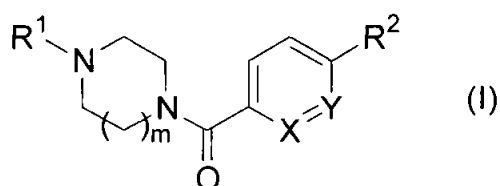
Las diazepanil benzamidas sustituidas se describieron como antagonistas del receptor H_3 de la histamina en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO05/040144 (Mayo 6 del 2005). Las piridinas
15 sustituidas con propiedades antiangiogénicas se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004/0014744 (Enero 22 del 2004). Las piperacinas y diazepanes sustituidos se describen como moduladores del receptor H_3 de la histamina en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO03/004480 (Enero 16 del 2003). Sin embargo, permanece
20 la necesidad de potentes moduladores del receptor H_3 de la histamina con propiedades farmacéuticas deseables.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de piridil amida tienen actividad moduladora del receptor H_3 de la histamina. Así, la invención
 5 está dirigida a las modalidades generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes anexas en la presente, que se incorporan como referencia en la presente.

En un aspecto general, la invención se relaciona con un compuesto de la siguiente Fórmula (I):

10



en donde

15

R^1 es -alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo monocíclico saturado;

m es 1 ó 2;

X es N o CH;

Y es N o CR^a ;

R^a es -H, -Z-Ar, $-CH_2NR^bR^c$, -CN, $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$ o

20

$-CONR^bR^c$;

en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o

-alquilo de C_{1-4} ; y

R^2 es -H o -Z-Ar;

con la condición de que uno de X y Y es N y uno de R^a y R² es

-Z-Ar;

en donde Z es O o S; y

Ar es un grupo fenilo o heteroarilo monocíclico no sustituido o

5 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R³;

en donde cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂;

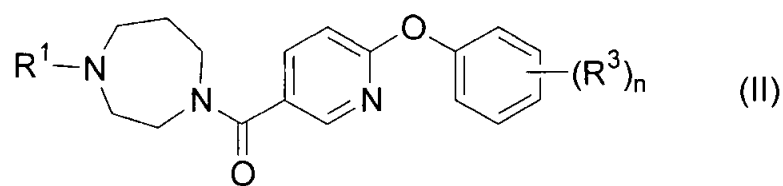
en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o

10 -alquilo de C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos de

15 Fórmula (II):



20

en donde

R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado;

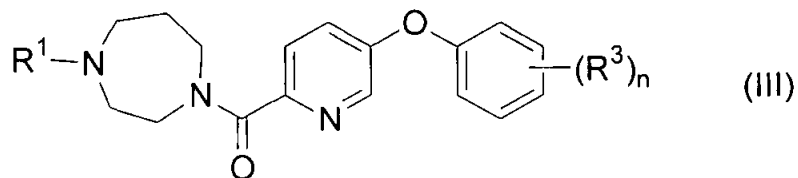
cada sustituyente R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , -Salquilo de C_{1-4} , -CN, -CONR^dR^e y -NO₂;

en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o
5 -alquilo de C_{1-4} ; y

n es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

10 En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



15

en donde

R¹ es -alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo monocíclico saturado;

cada sustituyente R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , -Salquilo de C_{1-4} , -CN, -CONR^dR^e y -NO₂;

20 en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C_{1-4} ; y

n es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

En un aspecto general adicional, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, cada una que comprende: (a) una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto general, la invención está dirigida a un método para tratar a un sujeto que sufre de o se diagnostica con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por actividad del receptor H^3 de la histamina, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

En ciertas modalidades preferidas del método inventivo, la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona de: trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

En otro aspecto general, la invención está dirigida a métodos para hacer los compuestos de Fórmula (I) o de Fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las modalidades, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

5 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

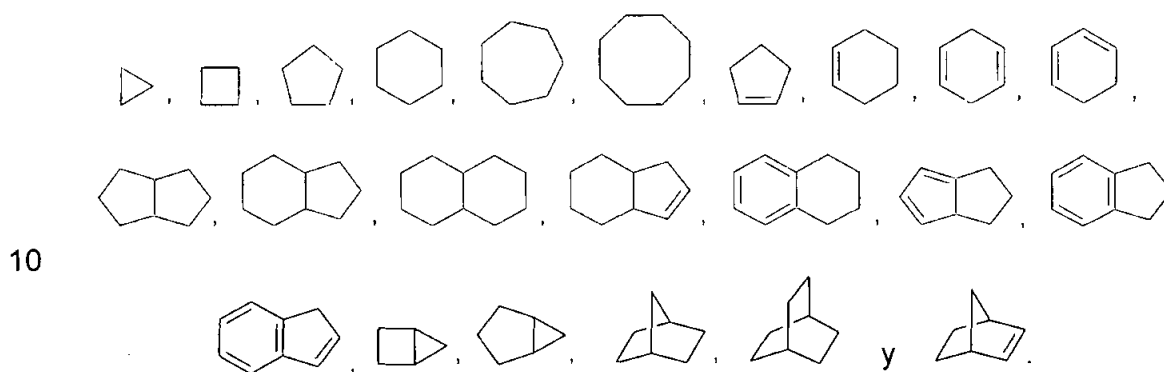
La invención puede apreciarse más completamente con referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Por brevedad, las descripciones de las
10 publicaciones, incluyendo las patentes citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia.

Como se utiliza en la presente, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende”, se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante.

15 El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, el cual también puede describirse estructuralmente por /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo,
20 isohexilo y grupos que a la luz de alguien con experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, fusionado policíclico, o espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en la

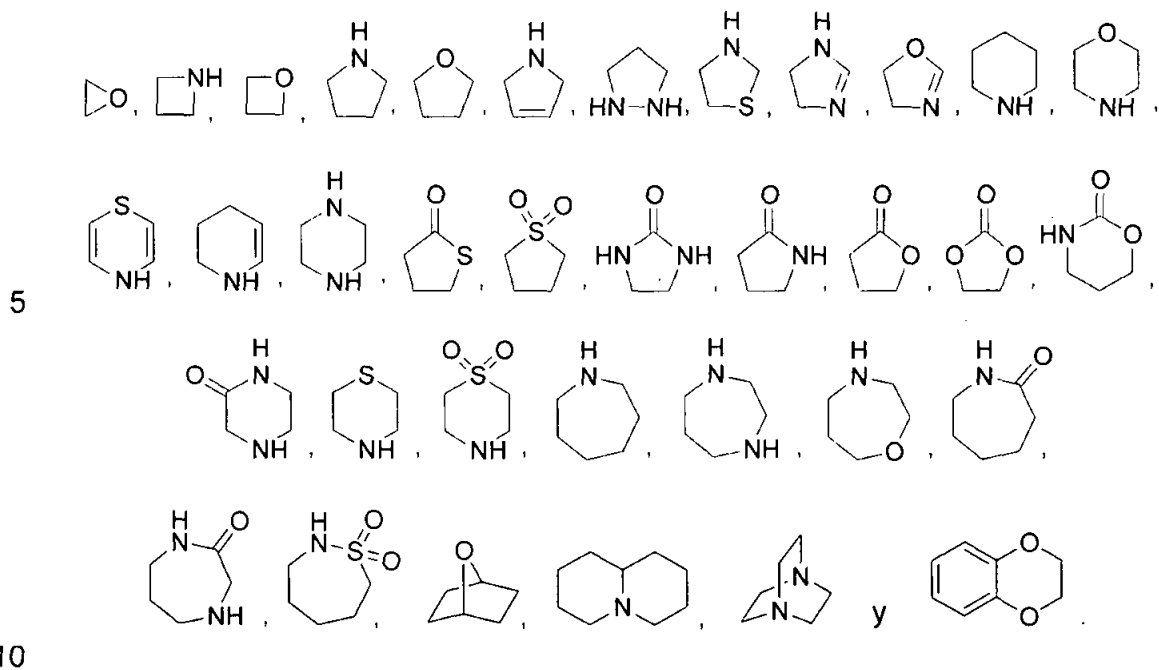
5 forma de porciones enlazadas de manera apropiada:



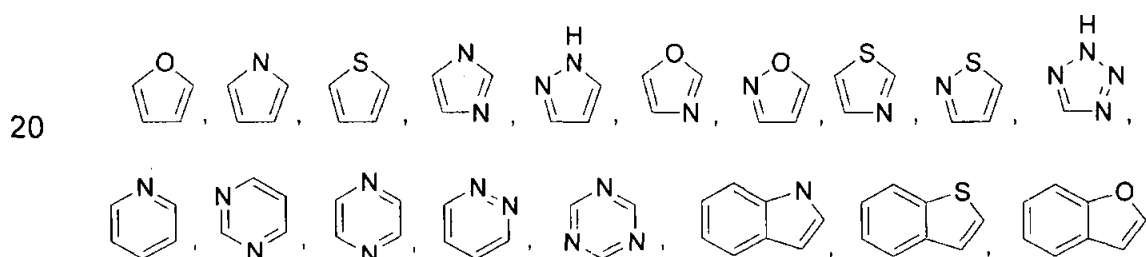
Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular monocíclica, o fusionada, puenteada o espiro policíclica, que está saturada o

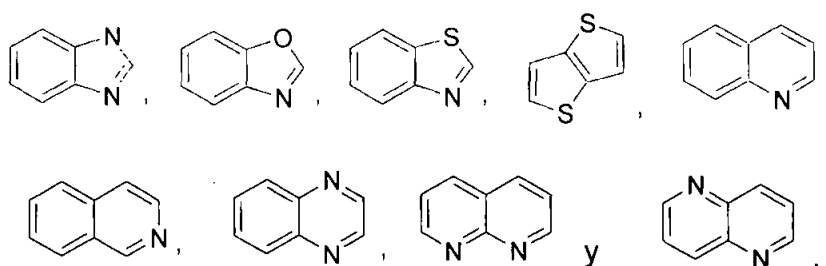
15 parcialmente saturada y que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por estructura anular seleccionada de átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en los miembros de carbono o de azufre del anillo. Las entidades ilustrativas, en la forma de las porciones

20 enlazadas de manera apropiada, incluyen:



El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, fusionado bicíclico o fusionado policíclico (la estructura anular tiene átomos del anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en la forma de porciones enlazadas de manera apropiada:





5

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que las especies de los grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo listadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que las especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos también pueden seleccionarse.

10 El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o porción especificado porta unos o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. El término

15 "sustituido opcionalmente" significa que el grupo especificado está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. En donde el término "sustituido" se utiliza para describir un sistema estructural, la sustitución pretende ocurrir en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En los casos en donde la porción o el grupo especificado no se denota

20 expresamente como que está sustituido opcionalmente o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que tal porción o grupo pretende estar no sustituida.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente pretende representar los compuestos que tienen estructuras descritas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula proporcionada en la presente, pueden tener

5 centros asimétricos y existir por lo tanto en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula proporcionada en la presente pretende representar un racemato, unas o más formas enantioméricas, unas o más

10 formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de los mismos. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros. Además, cualquier fórmula proporcionada en la presente pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y

15 mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por las fórmulas proporcionadas

20 en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno,

fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (de manera preferida con ^{14}C), estudios de cinética de la reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía con emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT)], incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para los estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos, pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de reacción o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para un reactivo no isotópicamente marcado.

20 Cuando se hace referencia a cualquier fórmula proporcionada en la presente, la selección de una porción particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la porción para la variable que aparece en algún otro lugar. En otras palabras, en donde una

variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en cualquier otro lugar en la fórmula.

En las modalidades preferidas de la Fórmula (I), R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo. En otras modalidades preferidas, R^1 es metilo o isopropilo. En aún otras modalidades preferidas, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En las modalidades preferidas, m es 1. En otras modalidades preferidas, m es 2.

En las modalidades preferidas, X es N, Y es CR^a , y R^2 es $-Z-Ar$. En otras modalidades preferidas, X es CH, Y es N, y R^2 es $-Z-Ar$. En aún otras modalidades preferidas, X es N, Y es CR^a , y R^2 es $-H$, en donde R^a es $-Z-Ar$.

En las modalidades preferidas, R^a es $-CN$, $-CONH_2$ o $-CH_2NH_2$.

En otras modalidades preferidas, R^a es $-H$.

En las modalidades preferidas, Z es O. En otras modalidades preferidas, Z es S.

En las modalidades preferidas, Ar es un grupo fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^3 . En otras modalidades preferidas, Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^3 . En aún otras modalidades preferidas, Ar es un grupo 4-halofenilo. En las modalidades

preferidas adicionales, Ar es fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-metil-4-
5 metilsulfanilfenilo o 3-piridilo.

En las modalidades preferidas de Fórmula (II) y de Fórmula (III), R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En ciertas modalidades preferidas, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

10

15

20

Ejemplo	Nombre Químico
1	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
2	(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
3	(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
4	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
5	(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
6	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
7	3-[5-(4-Isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo;
8	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
9	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
10	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
11	3-[5-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo;
12	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
13	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;

5	14	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	15	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	16	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	17	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	18	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
10	19	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	20	3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo;
	21	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
	22	(4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	23	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
15	24	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	25	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	26	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	27	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	28	[6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
20	29	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	30	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	31	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	32	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	33	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	34	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	35	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;

5	36	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	37	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	38	[6-(3-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	39	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	40	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
10	41	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	42	(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	43	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
	44	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
	45	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
15	46	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	47	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	48	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	49	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	50	[5-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
20	51	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
	52	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
	53	3-(3,4-Dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo;
	54	Amida del ácido 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carboxílico;
	55	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	56	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	57	3-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo;

5	58	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	59	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	60	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	61	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	62	Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;
10	63	Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico;
	64	[6-Aminometil-5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
	65	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
	66	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	67	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
15	68	[5-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	69	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
	70	[5-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	71	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
	72	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona;
20	73	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	74	(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	75	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
	76	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona;
	77	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona;
	78	(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	79	(4-Ciclobutil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;

5	80	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	81	6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo;
	82	6-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
	83	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona;
	84	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-metanona;
10	85	[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	86	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona;
	87	(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	88	(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	89	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
15	90	(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	91	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona;
	92	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	93	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isobutil-piperacin-1-il)-metanona;
	94	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona;
20	95	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona;
	96	[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
	97	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona;
	98	(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	99	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
	100	(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
	101	(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;

102	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-o-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
103	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-m-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
104	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-p-toliloxi-piridin-3-il)-metanona; y
105	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), de manera preferida aquéllos descritos anteriormente y los compuestos específicos ejemplificados en la presente y métodos de tratamiento utilizando tales sales. En una modalidad preferida, la invención se refiere a monohidratos del clorhidrato de los compuestos de Fórmula (I).

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que no sea tóxica, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Véase, generalmente, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*; Stahl, y Wermuth, Eds.; Wiley-VCH y VHCA: Zurich, 2002. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquéllas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación, o respuesta alérgica. Un compuesto de la fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo

20

suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar en consecuencia con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, 5 bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, 10 benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

15 Si el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, 20 ácido bórico, ácido fosfórico, y lo similar, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valeriánico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido

pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido laurico, ácido piranosidílico, tal como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido mandélico, ácido cítrico, o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como aquéllas proporcionadas como ejemplos en la presente, y cualquier otro ácido y mezcla del mismo que se consideren como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología.

Si el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como aquéllas proporcionadas como ejemplos en la presente, y cualquier otra base y mezcla de la misma que se consideren como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y

aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperacina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La invención también se relaciona con profármacos
5 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, proporciona el compuesto *in vivo* vía un procedimiento químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión
10 enzimática o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte al compuesto de fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la
15 selección y preparación de los derivados adecuados del profármaco se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácidos, o una cadena polipeptídica de dos o más (por
20 ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos de manera covalente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de los residuos del aminoácido incluyen los veinte aminoácidos naturales designados

comúnmente por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulin homocisteína, homoserina, ornitina y metionin sulfona.

- 5 Los tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por ejemplo, derivando los grupos carboxilo libres de las estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen aquéllas derivadas de amoniaco, alquil aminas de C₁₋₆ primarias y dialquil aminas de C₁₋₆ secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones anulares de
- 10 heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen aquéllas derivadas del amoniaco, alquil aminas de C₁₋₃ primarias, y dialquil aminas de C₁₋₂. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquilo de C₁₋₇, carbociclilo de C₅₋₇, fenilo, y ésteres de fenil alquilo de C₁₋₆. Los ésteres preferidos incluyen los ésteres de metilo. Los profármacos
- 15 pueden también ser preparados derivando los grupos hidroxí libres utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo los procedimientos tales como aquéllos expuestos en Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxí y amino también pueden proporcionar
- 20 profármacos. Los derivados de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxí pueden también proporcionar profármacos. La derivación de los grupos hidroxí tales como éteres de (aciloxi) metilo y (aciloxi) etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de

alquilo, sustituido opcionalmente con unas o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente, es también útil para proporcionar profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describió en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas porciones del profármaco pueden incorporar grupos incluyendo funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

La presente invención también se relaciona con los metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I), que también pueden utilizarse en los métodos de la invención. "Un metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o una la sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos

farmacéuticamente activos de la presente invención, son útiles como moduladores del receptor H₃ de la histamina en los métodos de la invención. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. Los compuestos de la invención pueden
5 utilizarse en los métodos para el tratamiento o la prevención de condiciones, enfermedades, o trastornos médicos mediados a través de la modulación del receptor H₃ de la histamina, tales como aquéllos descritos en la presente.

El término "tratar" o "para tratar" como se utiliza en la presente, pretende referirse a la administración de un compuesto o composición de la
10 invención a un sujeto con el propósito de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor H₃ de la histamina. Tratar incluye invertir, aminorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la severidad de, o evitar una enfermedad, trastorno o condición, o unos o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o condición mediados a
15 través de la modulación de la actividad del receptor H₃ de la histamina. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un humano. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, en donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, evitan, inactivan, desensibilizan o desregulan la
20 expresión o actividad del receptor H₃ de la histamina, y los "activadores" son compuestos que incrementan, activan, facilitan, sensibilizan o sobrerregulan la expresión o actividad del receptor H₃ de la histamina.

En consecuencia, la invención se relaciona con métodos para utilizar los compuestos descritos en la presente para tratar sujetos diagnosticados con, o que sufren de una enfermedad, trastorno o condición mediada por la actividad del receptor H₃ de la histamina, tal como: trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos siquiátricos y otros trastornos. Los síntomas o estados de enfermedad pretenden estar incluidos dentro del alcance de "condiciones, trastornos o enfermedades médicos".

Los trastornos cognoscitivos incluyen, por ejemplo, demencia, enfermedad de Alzheimer (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), disfunción cognoscitiva, disminución cognoscitiva leve (predemencia), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos de déficit de atención y trastornos del aprendizaje y de la memoria (Barnes, J.C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Los trastornos del aprendizaje de de la memoria incluyen, por ejemplo, disminución de aprendizaje, disminución de la memoria, declinación cognoscitiva relacionada con la edad y pérdida de la memoria. Los antagonistas de H₃ han mostrado mejorar la memoria en una variedad de pruebas de memoria, incluyendo el laberinto con elevación en ratones (Miyazaki, S. et al. *Life Sci.* 1995, 57(23), 2137-2144), una tarea de reconocimiento del lugar de dos ensayos (Orsetti, M. et al. *Behav. Brain Res.* 2001, 124(2), 235-242), la prueba de la evasión pasiva en ratones (Miyazaki, S. et al. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995, 17(10), 653-658) y el laberinto radial en ratas (Chen, Z. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000, 21(10), 905-910). También, en la rata hipertensa espontánea, un modelo

animal para las disminuciones del aprendizaje en trastornos de déficit de atención, los antagonistas de H₃ mostraron mejorar la memoria (Fox, G.B. et al. *Behav. Brain Res.* 2002, 131(1-2), 151-161).

Los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, insomnio, sueño
 5 perturbado, narcolepsia (con o sin cataplexia asociada), cataplexia, trastornos de homeostasis del sueño/despertar, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día (EDS), trastornos del ritmo circadiano, fatiga, letargia, desfase horario y trastorno REM-del comportamiento. La fatiga y/o la
 10 disminución del sueño pueden causarse por, o asociarse con varias fuentes, tales como, por ejemplo, apnea del sueño, cambios hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (MS), depresión, quimioterapia o cambios en los horarios de trabajo.

Los trastornos psiquiátricos incluyen, por ejemplo, esquizofrenia (Schlicker, E. y Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353,
 15 290-294), trastornos bipolares, trastornos maniacos, depresión (Lamberti, C. et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. et al. *Psychopharmacology* 1999, 142(2), 215-220) (También, véase: Stark, H. et al., *Drugs Future* 1996, 21(5), 507-520; y Leurs, R. et al., *Prog. Drug Res.* 1995, 45, 107-165 y referencias citadas en la presente), trastorno obsesivo-
 20 compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

Otros trastornos incluyen, por ejemplo, mareo, vértigo (por ejemplo, vértigo o vértigo postural benigno), tinnitus, epilepsia (Yokoyama, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234, 129-133), migraña, inflamación

neurogénica, trastornos de la alimentación (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), obesidad, trastornos de abuso de sustancias, trastornos del movimiento (por ejemplo, síndrome de las piernas inquietas) y trastornos relacionados con los ojos (por ejemplo, degeneración macular y retinitis pigmentosa).

Particularmente, como los moduladores del receptor H^3 de la histamina, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de la depresión, sueño perturbado, narcolepsia, fatiga, letargia, disminución cognoscitiva, disminución de la memoria, pérdida de la memoria, disminución del aprendizaje, trastornos de déficit de atención y trastornos de la alimentación.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que sufre de, o que está diagnosticado como que tiene tal enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o condición designados.

Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina tales como modelado, estudios de escalado de la dosis o ensayos clínicos y tomando en consideración factores de rutina, por ejemplo, el modo o ruta de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la

severidad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200 mg del compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, de manera preferida
5 aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0.05 a
10 aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.5 g/día.

Una vez que ha ocurrido una mejora de la enfermedad, trastorno o condición del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de
15 administración, o ambas, puede reducirse como una función de los síntomas, a un nivel en el cual el efecto terapéutico o profiláctico se mantiene. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo, tras cualquier recurrencia de los
20 síntomas.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. En una modalidad ejemplar, los ingredientes activos

adicionales son aquéllos que son conocidos o que se ha descubierto que son efectivos en el tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades mediados por una actividad del receptor H^3 de la histamina o que son activos contra otro objetivo asociado con la condición, trastorno o enfermedad particular, tales como los antagonistas del receptor H_1 , antagonistas del receptor H_2 , antagonistas del receptor H_3 , topiramato (TopamaxTM) y moduladores del neurotransmisor tales como inhibidores de la captación de la serotonina-norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación noradrenérgica, inhibidores no selectivos de la recaptación de la serotonina (NSSRI), inhibidores de la acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, Donepezil (AriceptTM), Rivastigmina, o Galantamina (ReminylTM)), o modafinil. La combinación puede servir para incrementar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que aumenta la potencia o efectividad de un compuesto de acuerdo con la invención), disminución de uno o más efectos laterales o disminución de la dosis requerida del compuesto de acuerdo con la invención.

Más particularmente, los compuestos de la invención en combinación con modafinil son útiles para el tratamiento de la narcolepsia, somnolencia excesiva durante el día (EDS), enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos de déficit de atención, fatiga relacionada con MS, atontamiento postanestesia, disminución cognoscitiva, esquizofrenia, espasticidad asociada con parálisis cerebral, declinación de la memoria relacionada con la edad, somnolencia idiopática o desfase horario. De

manera preferida, el método en combinación emplea dosis de modafinil en el intervalo de aproximadamente 20 a 300 mg por dosis.

En otra modalidad, los compuestos de la invención, en combinación con topiramato son útiles para el tratamiento de la obesidad. De manera preferida, el método en combinación emplea dosis de topiramato en el
5 intervalo de aproximadamente 20 a 400 mg por dosis.

Los compuestos de la invención son utilizados, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos, para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica
10 de la invención comprende: (a) una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una
15 sustancia que no es tóxica, biológicamente tolerable o de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otra manera como un vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un compuesto de la invención y que es compatible con el
20 mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y las técnicas de composición conocidas ahora o posteriormente o disponibles
5 para aquellos con experiencia en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos inventivos mediante ruta oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación.

La preparación puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, saquitos, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para la
10 reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. De manera preferida, las composiciones se formulan para la infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en la forma de tabletas o cápsulas, o como una
15 solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes pueden formularse para proporcionar una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 100 mg/kg diariamente o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 35 mg/kg diariamente o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg
20 diariamente.

Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes,

agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de conservación. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y lo similar. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua y lo similar. El almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar las cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina suave pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuate, aceite de sésamo o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden presentarse

como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, alginato sódico, gelatina, 5 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y lo similar); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservadores (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina y si se desea, agentes 10 saborizantes o colorantes.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para la administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o 15 subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, amortiguadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se presentarán en una forma de dosis unitaria, tales 20 como ampollitas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como viales de los cuales puede extraerse una dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrada que puede utilizarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis para infusión ilustrativas

pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de agente, mezclado con un portador farmacéutico durante un periodo que varía de varios minutos a varios días.

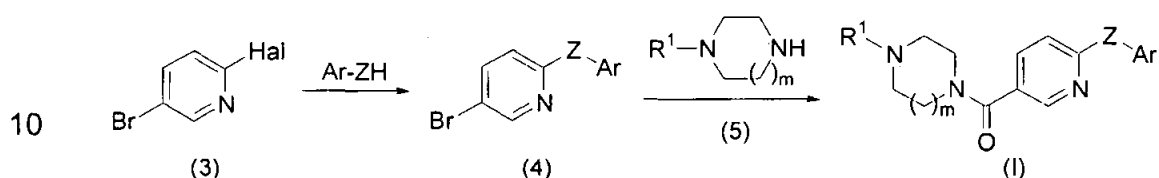
Para la administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para efectuar el suministro transdérmico.

Los los compuestos de la invención también pueden administrarse de manera alterna en los métodos de esta invención mediante inhalación, vía las rutas nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de rocío que también contiene un portador adecuado.

Los compuestos ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos para su preparación general, a continuación, y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los varios compuestos en la presente, las materias primas pueden seleccionarse de manera adecuada de manera que los sustituyentes deseados finalmente serán portados a través del esquema de reacción con o sin protección, conforme sea apropiado, para proporcionar el producto deseado. De manera alterna, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que puede portarse a través del esquema de reacción y reemplazarse conforme sea

apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otra manera, las variables son como se definió anteriormente con referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y de manera preferida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

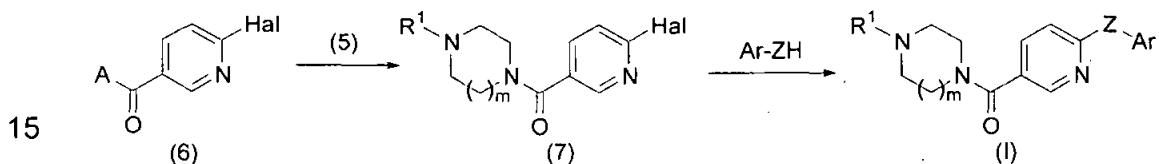
ESQUEMA DE REACCION A



Refiriéndose al Esquema de Reacción A, las 3-bromo-piridinas (3), en donde Hal es bromo, cloro o flúor, están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando los métodos conocidos por alguien con experiencia en la técnica. El desplazamiento del sustituyente Hal es logrado mediante la reacción con los reactivos Ar-ZH, en la presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, o una mezcla de los mismos, en un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF), éter dimetilico de etilenglicol (DME), N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), o una mezcla de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente, o someterla a irradiación con microondas, para proporcionar éteres o tioéteres (4). La reacción catalizada con metales de transición de los bromuros (4) con las

aminas (5) y un equivalente de CO, tal como gas de CO o Mo(CO)_6 , en la presencia de un catalizador de paladio (II) adecuado, y aditivos opcionales tales como t-BuPHBF_4^+ , proporciona los compuestos de Fórmula (I), en donde Y es N y R^2 es -Z-Ar. De manera alterna, el intercambio de halógeno-metal del átomo de bromo de (4) mediante el tratamiento con n-BuLi o t-BuLi y extinguiendo con un equivalente de CO_2 , proporciona los ácidos carboxílicos correspondientes. El acoplamiento de la amida de tales ácidos con aminas (5), en la presencia de agentes de acoplamiento conocidos por alguien con experiencia en la técnica, también proporciona los compuestos de Fórmula (I), en donde Y es N y R^2 es -Z-Ar.

ESQUEMA DE REACCION B

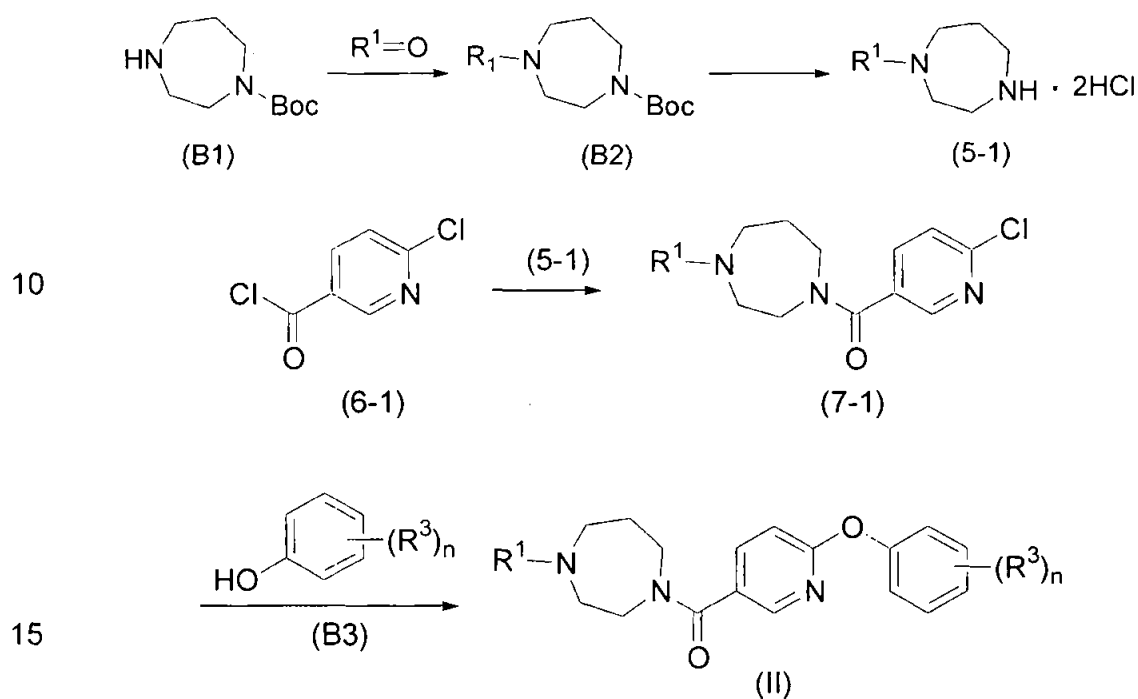


El acoplamiento de la amida de los ácidos piridin carboxílicos (6) (en donde A es OH) (6) con las aminas (5), proporciona las amidas (7). De manera alterna, los cloruros ácidos (6) (en donde A es Cl), pueden hacerse reaccionar con las aminas (5) en la presencia de una base adecuada tal como Et_3N , iPr_2NEt , piridina, o una mezcla de los mismos para formar las amidas (7). Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que R^1 puede reemplazarse con un grupo protector de amina adecuado y a continuación

introducirse en un punto posterior en la síntesis. El desplazamiento del grupo Hal como se describió en el Esquema de Reacción A proporciona los compuestos de Fórmula (I), en donde Y es N y R² es -Z-Ar.

5

ESQUEMA DE REACCION B-1



Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se muestra en el Esquema de Reacción B-1. Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7-1) con un compuesto de fórmula B3 en la presencia de al menos un equivalente de una primera base, tal como NaOH, KOH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, en un primer solvente orgánico tal como DMF, DMA, DME,

DMSO o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos, para proporcionar un compuesto de Fórmula (II). En las modalidades preferidas, la reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 100°C. En una modalidad preferida adicional, el compuesto de fórmula (7-1) es la (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona, el compuesto de fórmula B3 es 4-fluorofenol, la primera base es Cs_2CO_3 (de manera preferida al menos 1.5 equivalentes, y de manera más preferida aproximadamente 2 equivalentes), el primer solvente orgánico es DMA (de manera preferida, aproximadamente una solución 0.5-0.75 M), y el compuesto de Fórmula (II) es la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II) comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5-1) con un cloruro de 6-cloronicotinilo en la presencia de una segunda base, tal como NaOH acuoso, KOH acuoso, Et_3N o $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, en un segundo solvente orgánico tal como DCM, dicloroetano (DCE), tolueno o acetato de isopropilo, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-1). En una modalidad preferida adicional, el compuesto de fórmula (5-1) es el diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan, la segunda base es una NaOH acuoso 1 N, el segundo solvente orgánico es acetato de isopropilo, y el compuesto de fórmula (7-1) es la (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II) comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula B2 con un ácido adecuado, tal como TFA o HCl, en un tercer solvente orgánico tal como DCM,

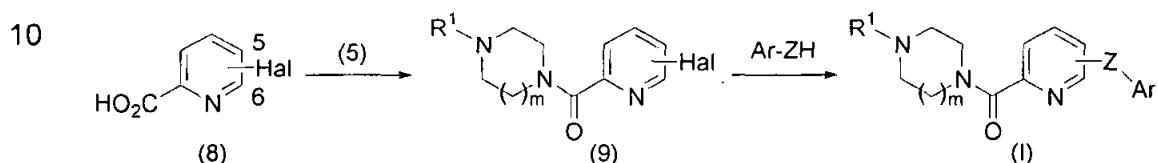
dioxano o MeOH, o una mezcla de los mismos, para proporcionar una sal de amina de fórmula (5-1). En una modalidad preferida adicional, el compuesto de fórmula B2 es el éster ter-butilico del ácido 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico, el ácido es HCl, el tercer solvente orgánico es dioxano, y el
5 compuesto de fórmula (5-1) es el diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II) comprende además hacer reaccionar el ter-butilhomopiperacina-1-carboxilato (de manera preferida, aproximadamente 0.9-1.1 equivalentes molares), vía aminación reductora con un aldehído o una cetona de fórmula $R^1=O$ (de manera
10 preferida, aproximadamente 0.9-1.1 equivalentes molares), en la presencia de al menos un equivalente molar de un agente reductor, tal como $NaB(OAc)_3H$ o $NaCNBH_3$, en un cuarto solvente orgánico tal como DCE, THF, EtOAc, etanol, o metanol, para proporcionar un compuesto de fórmula B2. En una modalidad preferida adicional, $R^1=O$ es ciclobutanona, el agente reductor es $NaB(OAc)_3H$
15 (de manera preferida, al menos 1.1 equivalentes molares), el cuarto solvente orgánico es dicloroetano (de manera preferida, una solución aproximadamente 0.2 M-0.5 M), y el compuesto de fórmula B2 es el éster ter-butilico del ácido 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico.

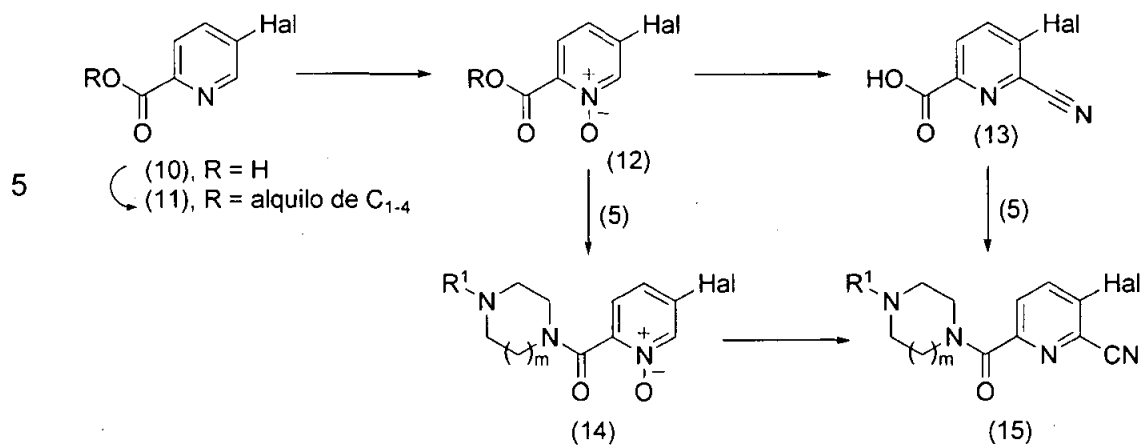
En una modalidad preferida, un compuesto de Fórmula (II) se
20 hace reaccionar con HCl (de manera preferida, aproximadamente 0.95 equivalentes) en un quinto solvente orgánico tal como etanol, metanol, isopropanol, EtOAc o una mezcla etanol/ Et_2O , para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (II). En una

modalidad preferida adicional, el compuesto de Fórmula (II) es la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona, el quinto solvente orgánico es etanol/Et₂O (de manera preferida, una mezcla aproximadamente 1:1), y la sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (II) es el monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

ESQUEMA DE REACCION C



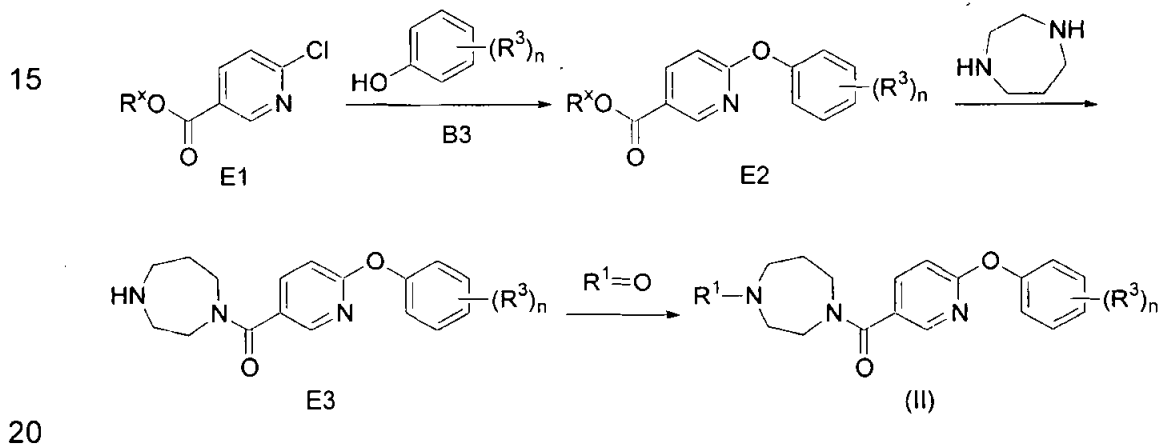
Refiriéndose al Esquema de Reacción C, las piridinas (8), en donde el sustituyente Hal está en la posición 5 ó 6 de la piridina, se acoplan con las aminas (5) utilizando los métodos de acoplamiento general de una amida para proporcionar las amidas (9). El reemplazo del sustituyente de Hal con -Z-Ar se logra mediante: 1) el desplazamiento mediante reactivos de Ar-ZH bajo condiciones básicas como se describió en el Esquema de Reacción A; o 2) acoplamiento de Ullmann en la presencia de un catalizador de cobre (I) adecuado, tal como CuI, en un solvente tal como DMF, DMSO, hexametilfosforamida (HMPA), o una mezcla de los mismos, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I), en donde Y es CR^a, R^a es -Z-Ar, y R² es -H o los compuestos de Fórmula (I), en donde Y es CH y R² es -Z-Ar.

ESQUEMA DE REACCION D

- 10 Los compuestos de Fórmula (I), en donde X es N, Y es CR^a, R^a es -CN, y R² es -Z-Ar, pueden prepararse a partir de las ciano amidas (15), a las que se accede como se muestra en el Esquema de Reacción D. Los ácidos piridin-2-carboxílicos (10) se convierten en los análogos de N óxido (12) mediante la reacción con un complejo de urea-peróxido de hidrógeno y
- 15 anhídrido de ácido trifluoroacético. La instalación del sustituyente ciano se logra mediante la reacción con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) y cloruro de dimetilcarbamilato para proporcionar los ácidos de nitrilo (13). De manera alterna, los ácidos (10) pueden esterificarse de acuerdo con los métodos conocidos para proporcionar los ésteres (11), que pueden convertirse a los
- 20 ésteres de N óxido (12). Siguiendo la reacción con TMSCN y cloruro de dimetilcarbamilato para instalar el grupo ciano, la hidrólisis del grupo éster proporciona los ácidos (13). Los ácidos (13) se convierten a las ciano amidas (15) mediante el acoplamiento de la amida con las aminas (5) como se

describió en el Esquema de Reacción A. De manera alterna, los N óxidos (12), en donde R es H, pueden acoplarse con las aminas (5) directamente, utilizando los métodos de acoplamiento de la amida como se describió en el Esquema de Reacción A. Las amidas de N óxido (14) se hacen reaccionar con TMS-CN y cloruro de dimetilcarbamil para proporcionar las ciano amidas correspondientes (15). La reacción de las amidas (15) vía el desplazamiento o los protocolos de acoplamiento de Ullmann como se describió en los Esquemas de Reacción A y C, proporcionan los compuestos de Fórmula (I), en donde X es N, Y es CR^a, R^a es -CN, y R² es -Z-Ar. Los nitrilos (15) se reducen a los análogos de aminometilo correspondientes o se hidrolizan para formar las amidas (no mostradas).

ESQUEMA DE REACCION E



Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se muestra en el Esquema de Reacción E. Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula E3 (de manera preferida, aproximadamente 1 equivalente) vía aminación reductora con un compuesto de fórmula $R^1=O$ (de manera preferida, al menos 1 equivalente y de manera más preferida, aproximadamente 1.2 equivalentes), en la presencia de un agente reductor adecuado tal como $NaB(OAc)_3H$ o $NaCNBH_3$ (de manera preferida, al menos 1 equivalente y, de manera más preferida, aproximadamente 1.5 equivalentes), en un sexto solvente orgánico tal como DCE, THF, EtOAc, etanol o metanol, a una temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$ a aproximadamente $40^{\circ}C$, para proporcionar un compuesto de Fórmula (II). En una modalidad preferida adicional, el compuesto de fórmula E3 es la (1,4-diazepan-1-il)-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)metanona, $R^1=O$ es ciclobutanona, el agente reductor es $NaB(OAc)_3H$, el sexto solvente orgánico es EtOAc, y el compuesto de Fórmula (II) es la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula E2 (de manera preferida, aproximadamente 1 equivalente) con homopiperacina (de manera preferida, al menos 1 equivalente y de manera más preferida, aproximadamente 2.4 equivalentes), en la presencia de un reactivo organometálico, tal como un reactivo de alquilo de Grignard o un reactivo de alquillitio (de manera preferida, al menos 1 equivalente y de manera más preferida,

aproximadamente 1.5 equivalentes), en un solvente orgánico aprótico, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, para proporcionar un compuesto de fórmula E3. Los ejemplos de los reactivos organometálicos adecuados incluyen R^yMgBr , R^yMgCl o R^yLi , en donde R^y es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o hexilo. Los solventes orgánicos apróticos adecuados incluyen THF, Et_2O , MTBE o 2-metil-THF. En una modalidad preferida, el compuesto de fórmula E2 es 6-(4-fluorofenoxi)nicotinato de etilo, el reactivo organometálico es hexillitio, el solvente orgánico aprótico es THF, y el compuesto de fórmula E3 es la [1,4]diazepan-1-il-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula E1, en donde R^x es metilo o etilo (de manera preferida, aproximadamente 1 equivalente), con un compuesto de fórmula B3 (de manera preferida, aproximadamente 1.1 equivalentes) en la presencia de una base (tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH o KOH, o lo similar) (de manera preferida, aproximadamente 1.1 equivalentes), en un solvente orgánico polar, aprótico, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 80°C, para proporcionar un compuesto de fórmula E2. Los solventes orgánicos polares, apróticos adecuados incluyen DMF, DMA, DMSO o acetonitrilo. En una modalidad preferida adicional, el compuesto de fórmula E1 es el 6-cloronicotinato de etilo, el compuesto de fórmula B3 es 4-fluorofenol, la base es Cs_2CO_3 , el

solvente orgánico polar, aprótico es DMF, y el compuesto de fórmula E2 es 6-(4-fluorofenoxi)nicotinato de etilo.

El método para hacer un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende además: a) diluir una
5 solución del compuesto de Fórmula (II) en EtOAc con etanol; y b) tratar la solución resultante con HCl concentrado acuoso (0.95 equivalentes), para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula (II). De manera preferida, se forma el monohidrato del clorhidrato de Fórmula (II). De manera preferida, la solución del compuesto de Fórmula (II) en EtOAc se obtiene a
10 partir de la reacción de un compuesto de fórmula E3 con un compuesto de fórmula $R^1=O$. En una modalidad preferida, el compuesto de Fórmula (II) es la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona. En una modalidad preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (II) es el monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-
15 [1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que varias de las transformaciones químicas descritas anteriormente pueden realizarse en un orden diferente de aquel descrito en los Esquemas de Reacción anteriores.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes utilizando los métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, las aminas de Fórmula (I) pueden tratarse con ácido trifluoroacético (TFA), HCl, o ácido cítrico en un solvente tal

como éter dietílico (Et_2O), diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), o metanol (MeOH), para proporcionar las formas salinas correspondientes.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas de reacción descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros
5 únicos, diastereómeros o regioisómeros, mediante síntesis enantio, diastero o regioespecífica, o mediante resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas de reacción anteriores pueden obtenerse de manera alterna como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) o como mezclas de diastereómeros o regioisómeros. En donde se obtienen mezclas
10 racémicas y no racémicas de los enantiómeros, los enantiómeros únicos pueden aislarse utilizando métodos de separación convencionales conocidos por alguien con experiencia en la técnica, tal como cromatografía quiral, recristalización, formación diastereomérica de sales, derivación en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. En donde
15 se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros únicos pueden separarse utilizando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y las varias modalidades preferidas.

EJEMPLOS

Química

En la preparación de los compuestos descritos en los ejemplos
5 siguientes, los siguientes métodos experimentales generales se emplean a
menos que se indique de otra manera.

En donde las soluciones o mezclas se "concentraron", éstas se
concentraron bajo presión reducida utilizando un evaporador giratorio. A
menos que se especifique de otra manera, las soluciones de reacción se
10 agitaron a temperatura ambiente (ta) bajo una atmósfera de $N_{2(g)}$.

La cromatografía en columna instantánea en fase normal (FCC)
se realizó típicamente con columnas de gel de sílice RediSep® utilizando NH_3
2 M en MeOH/DCM como eluyente, a menos que se indique de otra manera.

La cromatografía líquida de alto desempeño preparativa en fase
15 inversa (HPLC) se realizó típicamente utilizando un instrumento Gilson® con
una columna YMC-Pack ODS-A, 5 μm , 75x30 mm, una velocidad de flujo de
25 mL/minuto, detección a 220 y 254 nm, con un gradiente de 15% a 99% de
acetonitrilo/(agua/0.05% de TFA) (condiciones ácidas) o un gradiente de
acetonitrilo/(agua/ NH_4OH 20 mM) (condiciones básicas).

20 La HPLC Analítica en Fase Inversa (Método B) se realizó
utilizando un instrumento Hewlett Packard con una columna Zorbax Eclipse
XBD-C8, 5 mm, 4.6 x 150 mm, y un gradiente de 1%-99% de acetonitrilo/agua
durante 8.0 minutos.

La HPLC Analítica en Fase Inversa (Método C) se realizó utilizando un Sistema de HPLC Hewlett-Packard HP1100 equipado con una columna Zorbax Eclipse XDB-C18; 4.6 x 50 mm, 1.8 μ M con una velocidad de flujo de 2 mL/minutos y una detección a 220 y 250 nm. La fase móvil fue el

5 Solvente A: 0.1% de TFA/agua; Solvente B: 0.1% de TFA/Acetonitrilo. La corrida del gradiente fue: 0 minutos (A:B, 75:25); 1.0 minuto (A:B, 75:25); 2.0 minutos (A:B, 5:95).

Las sales de ácido trifluoroacético se obtuvieron mediante la purificación del producto de reacción crudo mediante HPLC preparativa en

10 fase inversa.

En la obtención de la caracterización de los datos descritos en los ejemplos a continuación, los siguientes protocolos analíticos se siguieron a menos que se indique de otra manera.

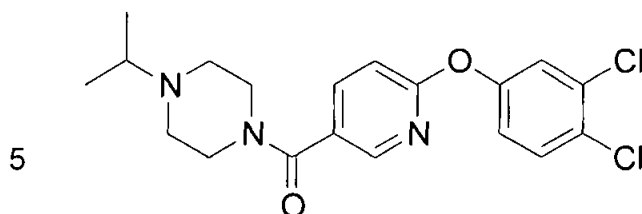
El espectro de masas se obtuvo en un Agilent serie 1100 MSD

15 utilizando ionización con electrorrocío (ESI) en los modos ya sea positivo o negativo. La masa calculada corresponde a la masa exacta.

El espectro de RMN se obtuvo en ya sea un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), DRX600 (600 MHz). El formato de los datos de ^1H RMN siguientes es: desplazamiento químico en

20 ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA).

EJEMPLO 1**[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona****Paso A: 5-Bromo-2-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridina**

A una solución de 2,5-dibromopiridina (2.412 g, 10.18 mmoles) en DMF (50 mL), se le agregó K_2CO_3 (5.22 g, 37.8 mmoles) y 3,4-diclorofenol (2.66 g, 16.3 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente (ta). Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La purificación mediante FCC proporcionó el producto deseado (3.23 g, 100%).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.21 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz; 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H).

Paso B

A una solución de 5-bromo-2-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridina (0.303 g, 0.949 mmoles) en THF (4 mL), se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 0.30 mL, 2.0 mmoles), ciclopropil piperacina (0.30 mL, 2.4 mmoles), trans-di-m-acetatobis[2-(di-o-tolilfosfino)bencil]di-paladio (II) (catalizador de Hermann; 36.7 mg, 0.039 mmoles), $t-BuPHBF_4^+$ (17.4 mg,

0.060 mmoles), y $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (301 mg, 1.14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 6 minutos a 125°C , se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró. La purificación mediante FCC proporcionó el producto deseado (284 mg, 76%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 393.10; m/z encontrado, 394.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

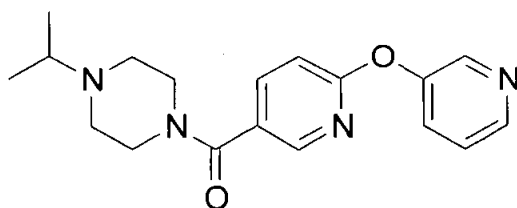
^1H RMN (CDCl_3): 8.24 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.90-3.40 (m amplio, 4H), 2.74 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.64-2.43 (m amplio, 4H), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

Los compuestos en los Ejemplos 2-42 se prepararon utilizando procedimientos análogos a aquéllos definidos en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

(4-Isopropil-piperacín-1-il)-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona

15



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 326.17; m/z encontrado, 327.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

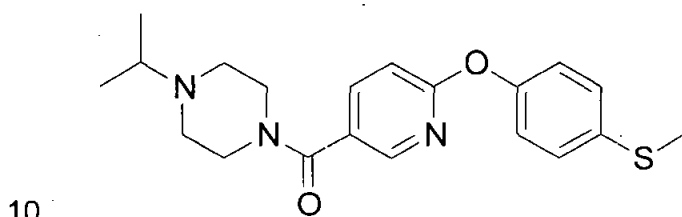
^1H RMN (CDCl_3): 8.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m,

1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90-3.36 (m, 4H), 2.75 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.39 (m, 4H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

EJEMPLO 3

5 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-

metanona



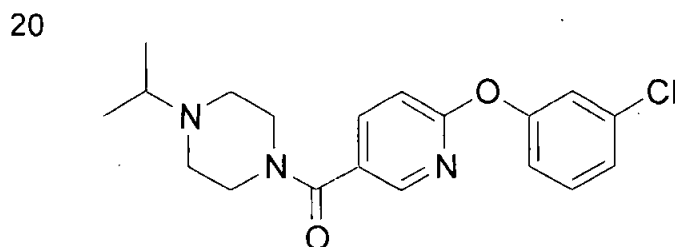
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{25}N_3O_2S$, 371.17; m/z encontrado, 372.7 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87-3.41 (m, 4H), 2.75 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 2.63-2.42 (m, 7H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

15

EJEMPLO 4

[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona



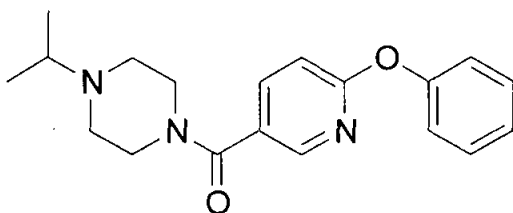
MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$, 359.14; m/z encontrado, 360.1 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.87-3.38 (m, 4H), 2.74 (h, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.65-2.41 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

EJEMPLO 5

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona

10

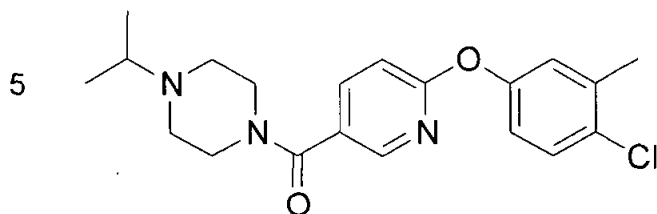


15

MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{23}N_3O_2$, 325.18; m/z encontrado, 326.7 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.86-3.40 (m, 4H), 2.75 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.66-2.41 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

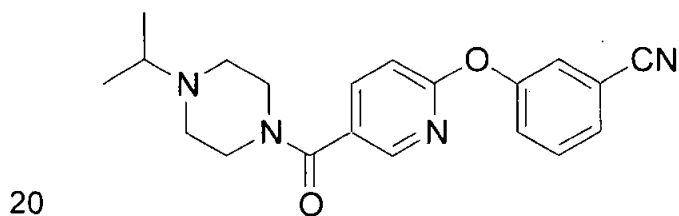
20

EJEMPLO 6**[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$, 373.16; m/z encontrado, 374.7 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.87-3.41 (m, 4H), 2.75 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.65-2.43 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

15

EJEMPLO 7**3-[5-(4-Isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo**

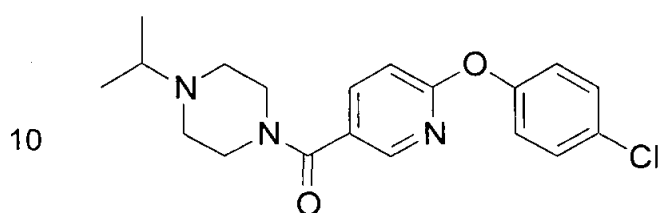
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 350.17; m/z encontrado, 351.7 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.24 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 0.5$ Hz, 1H), 3.87-3.41 (m, 4H), 2.76 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.68-2.44 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

5

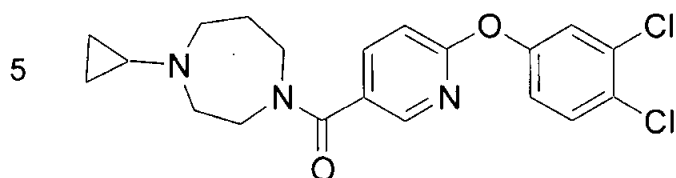
EJEMPLO 8

[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 359.14; m/z encontrado, 360.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

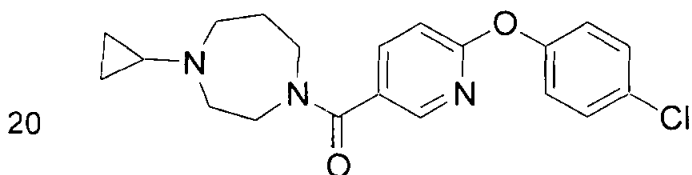
15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.25 (dd, $J = 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, 1H), 3.85-3.41 (m, 4H), 2.75 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.65-2.43 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

EJEMPLO 9**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405.10; m/z encontrado, 406.7 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.22 (s amplio, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (d amplio, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 3H), 1.98-1.71 (m, 3H), 0.52-0.33 (m, 4H).

15

EJEMPLO 10**[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**

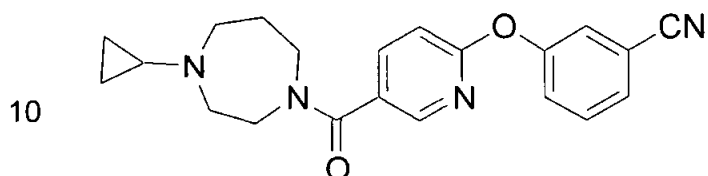
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$, 371.14; m/z encontrado, 372.4 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 3H), 1.97-1.75 (m, 3H), 0.52-0.34 (m, 4H).

5

EJEMPLO 11

3-[5-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo

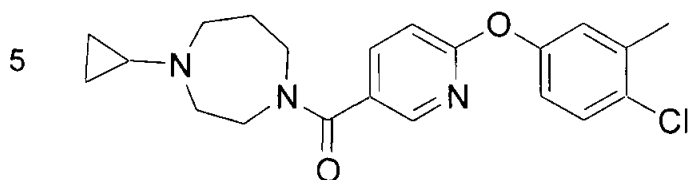


MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 362.17; m/z encontrado, 363.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (s amplio, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.50 (s amplio, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.00-1.79 (m, 3H), 0.54-0.36 (m, 4H).

EJEMPLO 12

[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



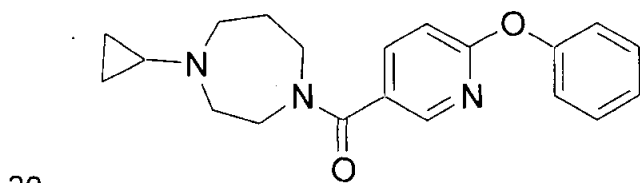
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.2 $[M+H]^+$.

10 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 3H), 0.53-0.35 (m, 4H).

15

EJEMPLO 13

(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona



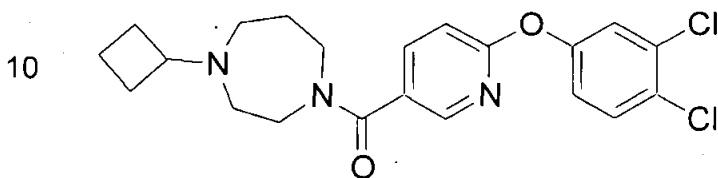
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3O_2$, 337.18; m/z encontrado, 338.2 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 3H), 0.53-0.35 (m, 4H).

5

EJEMPLO 14

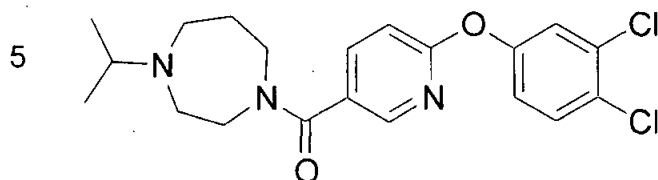
(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 419.12; m/z encontrado, 420.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (s amplio, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.89-1.65 (m, 5H).

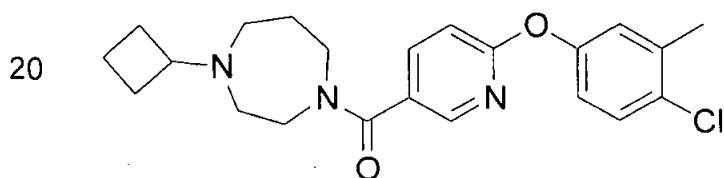
20

EJEMPLO 15**[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407.12; m/z encontrado, 408.2 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.24 (s amplio, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 6H).

15

EJEMPLO 16**[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399.17; m/z encontrado, 400.3 $[M+H]^+$.

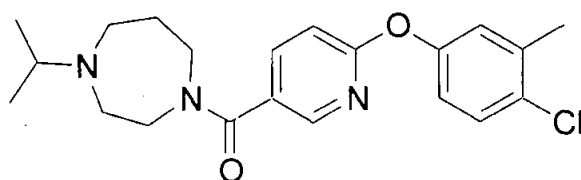
1H RMN ($CDCl_3$): 8.23 (s amplio, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H),
 5 3.78-3.71 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H),
 2.52-2.39 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.88-1.54 (m, 5H).

EJEMPLO 17

[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-

10

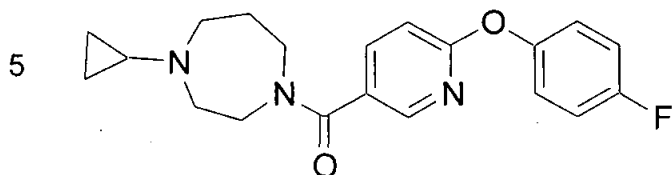
metanona



15

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$, 387.90; m/z encontrado, 388.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.24 (s amplio, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H),
 3.78-3.71 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H),
 20 2.71-2.57 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.07-0.93 (m, 6H).

EJEMPLO 18**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

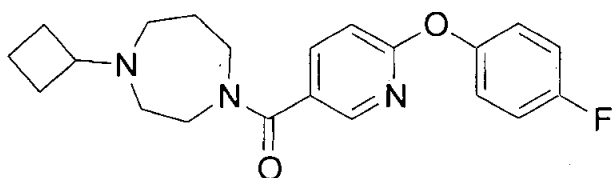
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355.17; m/z encontrado, 356.4 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 3H), 1.98-1.73 (m, 3H), 0.53-0.31 (m, 4H).

15

EJEMPLO 19**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

20



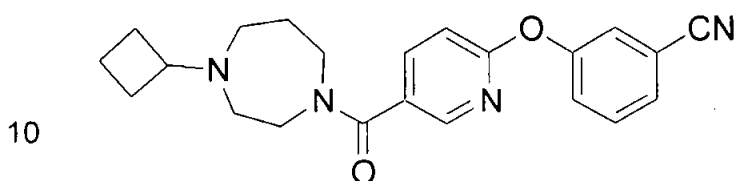
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.19; m/z encontrado, 370.4 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (s amplio, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.95 (dd, $J = 8.1, 0.5$ Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 3H), 0.21-1.54 (m, 8H).

5

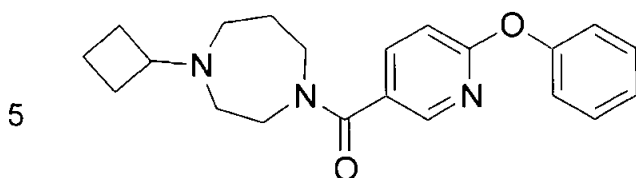
EJEMPLO 20

3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo



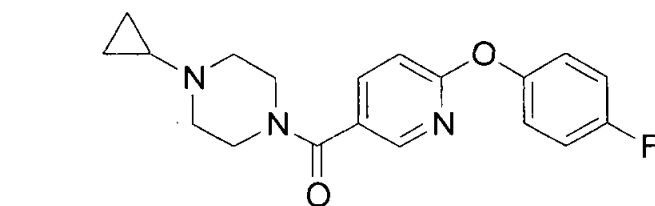
MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 376.19; m/z encontrado, 377.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.22 (s amplio, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.12-1.52 (m, 8H).

EJEMPLO 21**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_2$, 351.19; m/z encontrado, 352.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.25 (s amplio, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.89-1.55 (m, 5H).

EJEMPLO 22**(4-Ciclopropil-piperacina-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

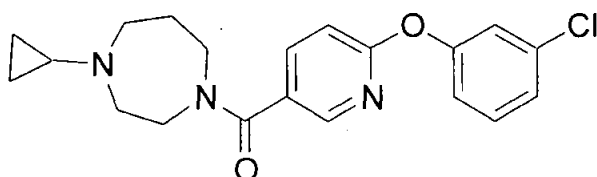
20 MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}FN_3O_2$, 341.15; m/z encontrado, 342.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.24 (dd, $J = 2.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.84-3.33 (m, 4H), 2.76-2.49 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 4H), 0.54-0.37 (m, 4H).

5

EJEMPLO 23

[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



10

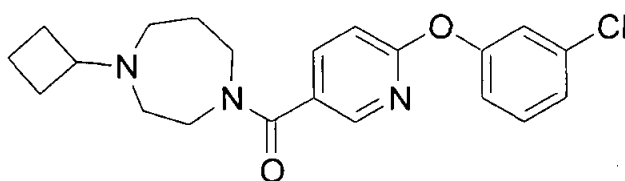
MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 371.14; m/z encontrado, 372.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 1.97-1.76 (m, 3H), 0.52-0.34 (m, 4H).

15

EJEMPLO 24

[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



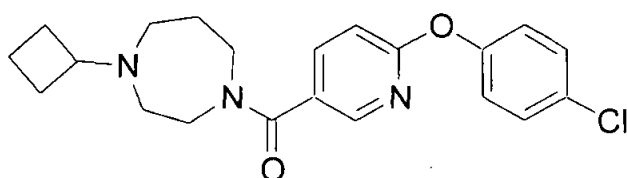
20

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.2 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.25 (s amplio, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.90-1.55 (m, 5H).

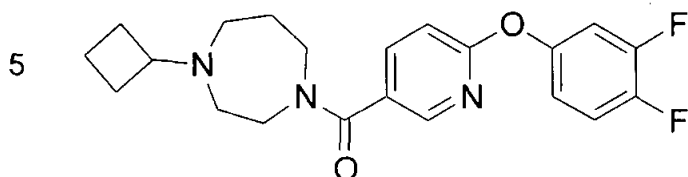
EJEMPLO 25

10 [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



15 MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

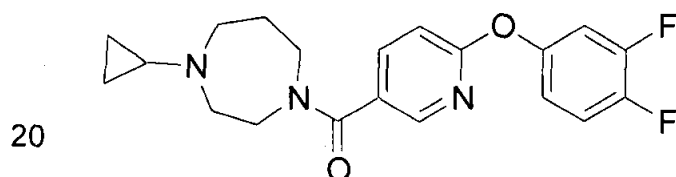
1H RMN ($CDCl_3$): 8.23 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 3H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.88-1.56 (m, 5H).

EJEMPLO 26**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387.18; m/z encontrado, 388.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.23 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 3H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.89-1.60 (m, 5H).

15

EJEMPLO 27**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

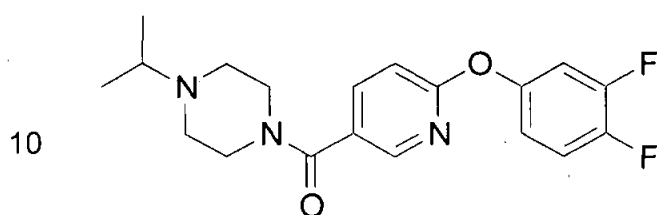
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$, 373.16; m/z encontrado, 374.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 0.53-0.33 (m, 4H).

5

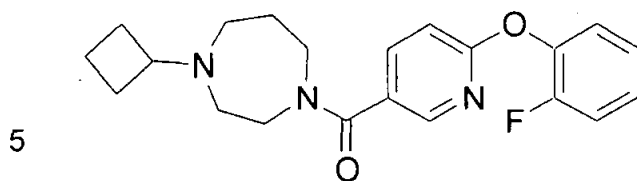
EJEMPLO 28

[6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacina-1-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 361.16; m/z encontrado, 362.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.24 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 3.88-3.36 (m, 4H), 2.74 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.66-2.42 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

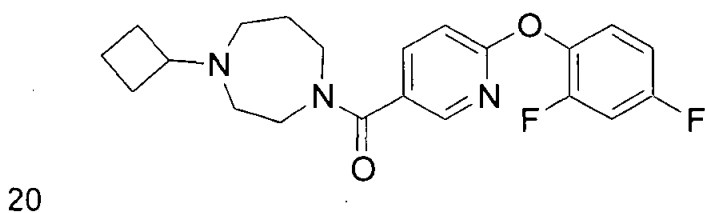
EJEMPLO 29**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.19; m/z encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.20 (s amplio, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.90-1.55 (m, 5H).

EJEMPLO 30

15 **(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387.18; m/z encontrado, 388.5 $[M+H]^+$.

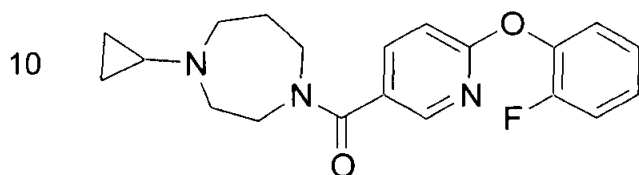
^1H RMN (CDCl_3): 8.18 (s amplio, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 3H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.92-1.56 (m, 5H).

5

EJEMPLO 31

(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-

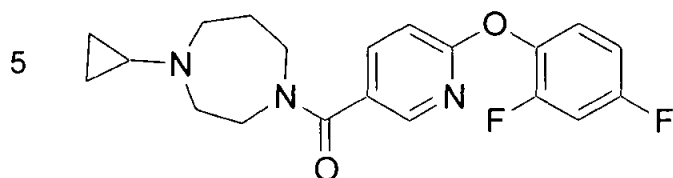
metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$, 355.17; m/z encontrado, 356.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

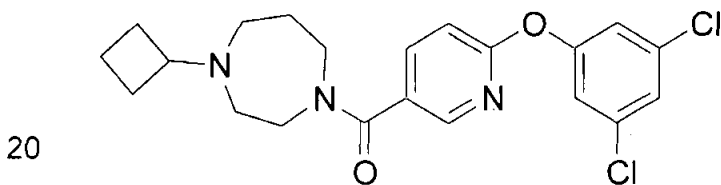
^1H RMN (CDCl_3): 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.26-7.1 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 3H), 1.97-1.75 (m, 3H), 0.53-0.33 (m, 4H).

EJEMPLO 32**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_2$, 373.16; m/z encontrado, 374.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 0.52-0.33 (m, 4H).

15

EJEMPLO 33**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

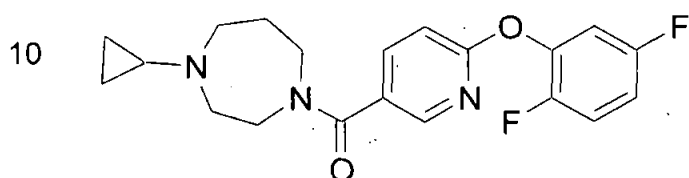
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419.12; m/z encontrado, 420.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.25 (s amplio, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H), 3.82-2.60 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 3H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.90-1.57 (m, 5H).

5

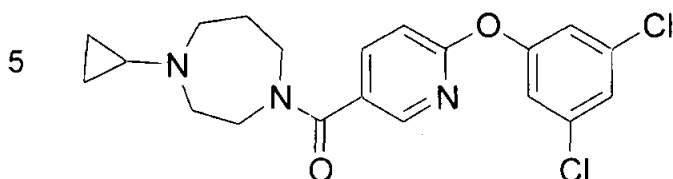
EJEMPLO 34

(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 373.16; m/z encontrado, 374.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

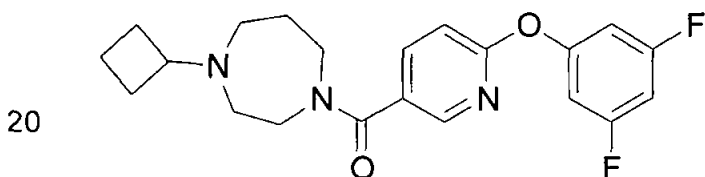
15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 3.78-2.71 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 3H), 1.97-1.76 (m, 3H), 0.51-0.35 (m, 4H).

EJEMPLO 35**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

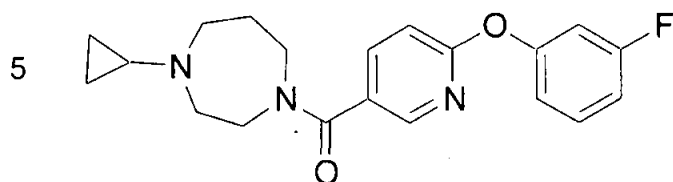
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405.10; m/z encontrado, 406.4 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.25 (s amplio, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 3H), 0.53-0.35 (m, 4H).

15

EJEMPLO 36**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_2$, 387.18; m/z encontrado, 388.5 $[M+H]^+$.

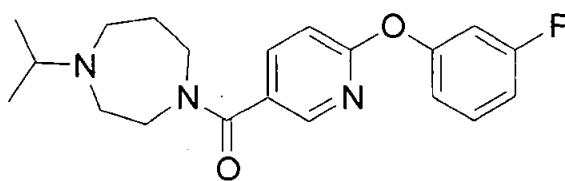
EJEMPLO 37**(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355.17; m/z encontrado, 356.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.30-8.12 (m, 1H), 7.86-7.73 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.03-7.83 (m, 4H), 3.84-3.65 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.00-1.66 (m, 3H), 0.54-0.34 (m, 4H).

EJEMPLO 38

15 **[6-(3-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**



20 MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O_2$, 357.19; m/z encontrado, 358.5 $[M+H]^+$.

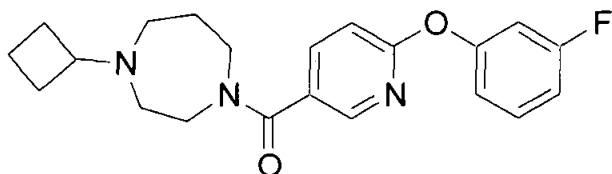
^1H RMN (CDCl_3): 8.32-8.21 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.03-6.85 (m, 4H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.08-2.77 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.15-0.89 (m, 6H).

5

EJEMPLO 39

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

10



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$, 369.19; m/z encontrado, 370.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

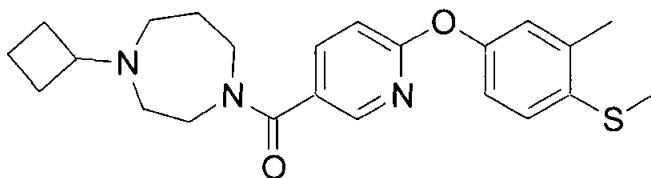
^1H RMN (CDCl_3): 8.29-8.22 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.01-6.87 (m, 4H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 3H), 2.12-1.54 (m, 8H).

15

EJEMPLO 40

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

20



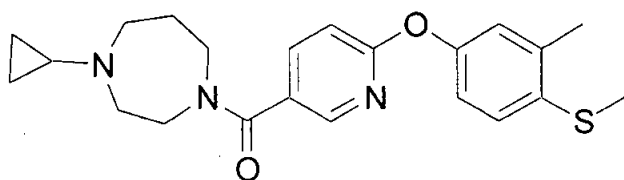
MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411.12; m/z encontrado, 412.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.31-8.19 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 3.84-3.66 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.99-2.77 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.56-2.38 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.13-1.50 (m, 8H).

EJEMPLO 41

(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

10



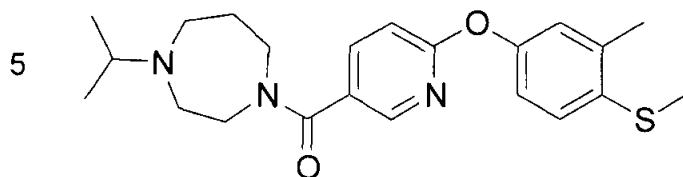
15 MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_2S$, 397.18; m/z encontrado, 398.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.30-8.19 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2qqH), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H), 0.56-0.26 (m, 4H).

20

EJEMPLO 42

(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



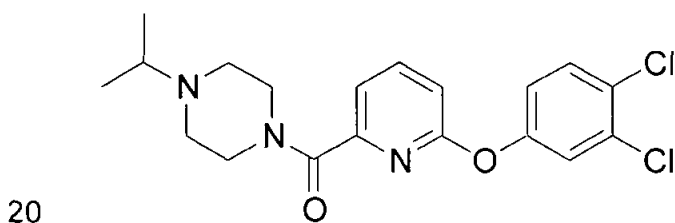
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{29}N_3O_2S$, 399.20; m/z encontrado, 400.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.29-8.20 (m, 1H), 7.81-7.65 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 3.83-3.63 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.06-2.74 (m, 2H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.12-0.90 (m, 6H).

15

EJEMPLO 43

[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona



Paso A: (6-Bromo-piridin-2-il)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-

metanona

A una solución del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (100.00 mg, 0.50 mmoles) en DCM (5.0 mL), se le agregó 1-isopropilpiperacina (95.20 mg, 0.74 mmoles), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC; 189.78 mg, 0.99 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt; 133.78 mg, 0.99 mmoles), e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.86 mL, 4.95 mmoles). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La purificación mediante FCC proporcionó el producto deseado (83.0 mg, 54%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$, 311.06; m/z encontrado, 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 7.69-7.59 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). Ensayo 1 (H_3 Humano): $K_i = 1400$ nM.

Paso B

A una solución de la (6-bromo-piridin-2-il)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona (76.7 mg, 0.25 mmoles) en DMF (2.5 mL), se le agregó 3,4-diclorofenol (40.07 mg, 0.25 mmoles) y K_2CO_3 (101.93 mg, 0.74 mmoles). Después de 18 horas a 120°C , la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM. La purificación mediante FCC seguida por HPLC en fase inversa (condiciones básicas), proporcionó el producto

deseado (10.0 mg, 3.5%). MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 393.10; m/z encontrado, 394.3 $[M+H]^+$.

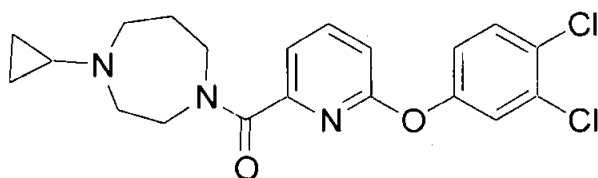
1H RMN ($CDCl_3$): 7.82 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

Los compuestos en los Ejemplos 44-52 se prepararon utilizando métodos análogos a aquéllos descritos en el Ejemplo 43. En donde las sales del ácido trifluoroacético se obtienen, la purificación se realizó utilizando HPLC preparativa (condiciones ácidas).

EJEMPLO 44

(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona

15



Paso A: (6-Bromo-piridin-2-il)-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-

20 metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{18}BrN_3O$, 323.06; m/z encontrado, 326.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 7.67-7.63 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 3H), 1.99-1.81 (m, 3H), 0.54-0.35 (m, 4H). Ensayo 1 (H_3 Humano): $K_i = 431 \text{ nM}$.

5

Paso B

MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 405.10; m/z encontrado, 406.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 7.85-7.78 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 0.51-0.28 (m, 4H).

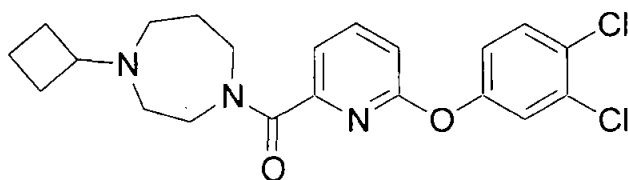
15

EJEMPLO 45

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-

metanona

20



Paso A: (6-Bromo-piridin-2-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-

metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{20}BrN_3O$, 337.08; m/z encontrado, 339.2 $[M+H]^+$.

5 1H RMN ($CDCl_3$): 7.67-7.58 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.69-2.44 (m, 4H), 2.14-1.53 (m, 8H). Ensayo 1 (H_3 Humano): $K_i = 33$ nM.

Paso B

10 MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419.12; m/z encontrado, 420.4 $[M+H]^+$.

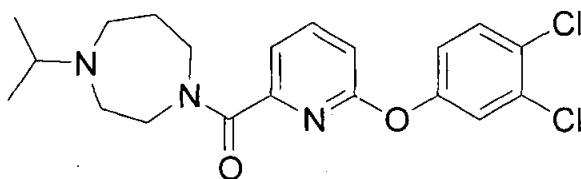
1H RMN ($CDCl_3$): 7.86-7.78 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.91-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.91-2.58 (m, 1H),
15 2.23-2.20 (m, 1H), 2.14-1.87 (m, 4H), 1.86-1.48 (m, 5H).

EJEMPLO 46

[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-

metanona

20



Paso A; (6-Bromo-piridin-2-il)-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{20}BrN_3O$, 325.08; m/z encontrado, 328.3 $[M+H]^+$.

5 1H RMN ($CDCl_3$): 7.68-7.58 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 3H), 2.02-1.78 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 6H). Ensayo 1 (H_3 Humano): K_i = 752 nM.

10 Paso B

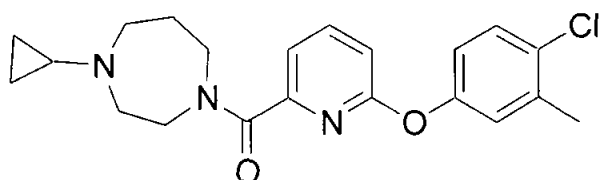
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407.12; m/z encontrado, 408.4 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.86-7.79 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.7, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.99-2.67 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.98-1.41 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 6H).

EJEMPLO 47

Sal del ácido trifluoroacético de la [6-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-

20 (4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

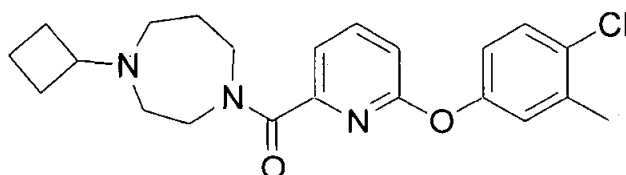
1H RMN (MeOD): 8.04-7.94 (m, 1H), 7.62-7.39 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 1H), 4.42-3.08 (m, 7H), 3.03-2.96 (m, 1H),
5 2.92-2.82 (m, 0.5H), 2.59-2.50 (m, 0.5H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.28-2.04 (m, 1H), 1.95-1.35 (m, 1H), 1.09-0.86 (m, 4H).

EJEMPLO 48

Sal del ácido trifluoroacético de la [6-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-

10

(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



15

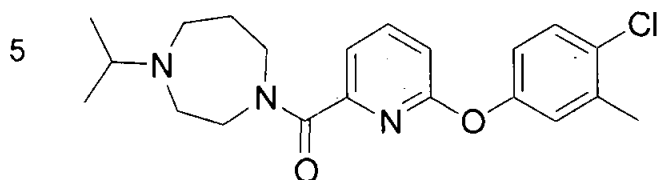
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$, 399.17; m/z encontrado, 400.5 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.09-7.90 (m, 1H), 7.63-7.37 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.08-6.94 (m, 1H), 4.32-3.24 (m, 7H), 3.19-2.50 (m, 3H),
2.50-1.20 (m, 7H), 1.98-1.67 (m, 3H).

20

EJEMPLO 49

Sal del ácido trifluoroacético de la [6-(4-cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-2-il]-
(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



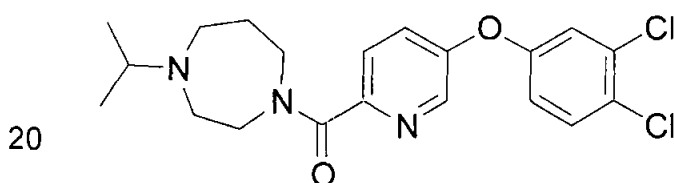
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$, 387.17; m/z encontrado, 388.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN (MeOD): 8.08-7.93 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 1H), 4.18-3.86 (m, 1H), 3.86-3.40 (m, 4H), 3.41-2.82 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.33-1.97 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 1H), 1.39-1.08 (m, 6H).

15

EJEMPLO 50

Sal del ácido trifluoroacético de la [5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-
isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



Paso A: (5-Bromo-piridin-2-il)-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{20}BrN_3O$, 326.08; m/z encontrado, 328.4 $[M+H]^+$.

5 1H RMN ($CDCl_3$): 8.64 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 3.81-7.75 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.05-0.96 (m, 6H). Ensayo 1 (H_3 Humano): $K_i = 194$ nM.

10 Paso B

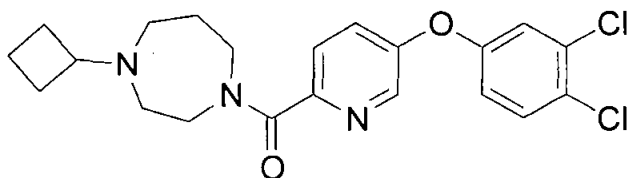
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 407.12; m/z encontrado, 408.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.45-8.34 (m, 1H), 7.87-7.71 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 4.23-3.50 (m, 7H),
15 3.45-3.27 (m, 2H), 2.39-2.10 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 6H).

EJEMPLO 51

Sal del ácido trifluoroacético de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona

20



Paso A: (5-Bromo-piridin-2-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{20}BrN_3O$, 337.08; m/z encontrado, 340.4 $[M+H]^+$.

5 1H RMN ($CDCl_3$): 8.66-8.61 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 3H), 2.12-1.55 (m, 8H). Ensayo 1 (H_3 Humano): $K_i = 11$ nM.

10 Paso B

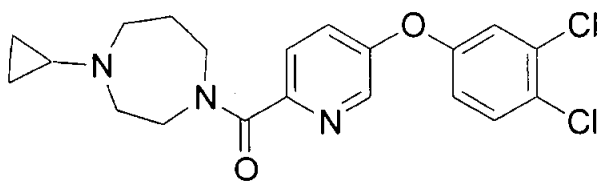
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$, 419.12; m/z encontrado, 420.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.49-8.31 (m, 1H), 7.92-7.72 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.77-7.28 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 1H), 4.37-4.02 (m, 1H),
15 3.97-3.02 (m, 8H), 2.52-2.06 (m, 6H), 2.01-1.71 (m, 2H).

EJEMPLO 52

Sal del ácido trifluoroacético de la (4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona

20



Paso A: (5-Bromo-piridin-2-il)-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-
metanona

MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{18}BrN_3O$, 323.06; m/z
encontrado, 324.4 $[M+H]^+$.

5 1H RMN ($CDCl_3$): 8.66-8.62 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.58-7.51
(m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.90-2.78
(m, 3H), 2.01-1.78 (m, 3H), 0.54-0.34 (m, 4H). Ensayo 1 (H_3 Humano): K_i =
115 nM.

10 Paso B

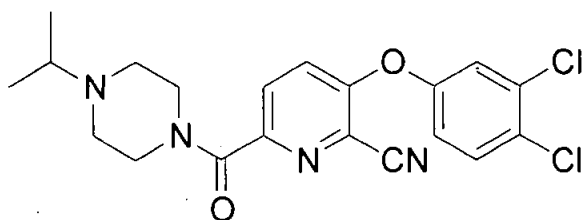
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 405.10; m/z
encontrado, 406.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.43-8.32 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, 1H),
7.64-7.42 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 4.08-3.43 (m, 8H),
15 3.08-2.93 (m, 1H), 2.48-2.09 (m, 2H), 1.12-0.94 (m, 4H).

EJEMPLO 53

Sal del ácido trifluoroacético de la 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-
piperacín-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo

20



Paso A; Ester metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico

Una mezcla del ácido 5-bromo-2-piridin-carboxílico (26.2 g, 0.124 mol) y H_2SO_4 concentrado (12.5 mL) en MeOH (250 mL), se calentó a 60°C y se diluyó con MeOH adicional (250 mL). Después de 18 horas a 60°C, la
5 mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, y se lavó con una solución que consiste de 21 g KOH en 200 mL agua, K_2CO_3 saturado y agua. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (21.4 g, 76%) como un sólido blanco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

Paso B; Ester metílico del ácido 5-bromo-1-oxo-piridin-2-carboxílico

A una mezcla a 0°C del éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (10.1 g, 46.8 mmoles) y un complejo de urea-peróxido de
15 hidrógeno (9.33 g, 99.2 mmoles) en acetonitrilo (150 mL), se le agregó anhídrido trifluoroacético (13.0 mL, 93.7 mmoles). Después de 2 horas, la mezcla se vertió en HCl 0.5 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturada acuosa, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (acetato de etilo (EtOAc)/hexanos), para proporcionar
20 el compuesto del título (9.70 g, 89%) como un aceite viscoso incoloro. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_3$, 230.95; m/z encontrado, 232.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (d^6 -acetona): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

Paso C; Ester metílico del ácido 5-bromo-6-ciano-piridin-2-

5 carboxílico

Una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-1-oxo-piridin-2-carboxílico (9.43 g, 40.6 mmoles), TMSCN (54 mL) y cloruro de dimetilcarbamil (38 mL) se calentó a 50°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre agua con hielo que
10 contiene NaOH (40 g, 1 mol). La mezcla se extrajo con DCM (2x), y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un sólido rojo. La recristalización a partir de MeOH caliente y FCC (EtOAc/hexanos) del licor madre concentrado junto, proporcionó el compuesto del título (7.51 g, 77%).

15 ^1H RMN (d^6 -acetona): 8.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

Paso D; Acido 5-bromo-6-ciano-piridin-2-carboxílico

A una solución de trimetilsilanoato de potasio (0.80 g, 6.22
20 mmoles) en THF (26 mL), se le agregó el éster metílico del ácido 5-bromo-6-ciano-piridin-2-carboxílico (998 mg, 4.15 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se trató con HCl (4 N en dioxano; 1.60 mL). Después de 30 minutos, la mezcla

se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc caliente y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (993 mg, >100%), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Paso E: 3-Bromo-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo

Una mezcla del ácido 5-bromo-6-ciano-piridin-2-carboxílico (875 mg, 3.85 mmoles), HOBt (882 mg, 6.53 mmoles) y EDC (1.11 g, 5.80 mmoles) en DMF (32 mL), se agitó durante 5 minutos y a continuación se trató con
10 1-isopropil-piperacina (943 mg, 7.35 mmoles). Después de 5 horas, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N y agua, se secó y se concentró. La purificación del residuo mediante FCC proporcionó una espuma viscosa que se cristalizó tras el reposo. La purificación adicional mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título (476 mg, 37%). MS (ESI): masa
15 calculada para $C_{14}H_{17}BrN_4O$, 336.06; m/z encontrado, 337.2 $[M+H]^+$.

1H RMN (d^6 -acetona): 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 2.73 (septeto, J = 6.6 Hz, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

20 Paso F

Una mezcla de 3-bromo-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo (54.4 mg), 3,4-diclorofenol (76.8 mg) y Cs_2CO_3 anhidro (350 mg) en DMSO (0.6 mL) se calentó mediante irradiación con microondas

a 150°C durante 30 minutos. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (18.5 mg, 31%) como la sal de TFA. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$, 418.10; m/z encontrado, 419.2 $[M+H]^+$.

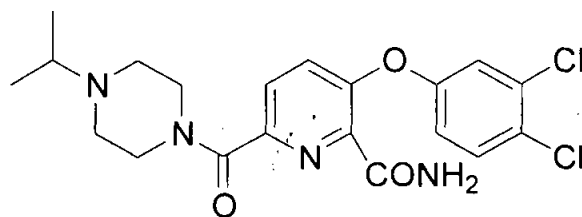
5 1H RMN (MeOD): 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.23-7.21 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.87-4.80 (s amplio, 1H), 4.59-4.48 (s amplio, 1H), 3.70-3.46 (m, 4H), 3.35-3.18 (s amplio, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

10

EJEMPLO 54

Sal del ácido trifluoroacético de la amida del ácido 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacín-1-carbonil)-piridin-2-carboxílico

15



20

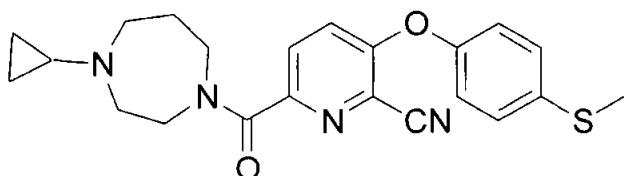
El compuesto del título se obtuvo a partir del Ejemplo 53, utilizando métodos similares a aquéllos descritos en el Ejemplo 62 (9.8 mg, 16%). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$, 436.11; m/z encontrado, 437.3 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.06-7.04 (dd, J = 8.7,

3.0 Hz, 1H), 4.6 (s amplio, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69-3.55 (m, 3H), 3.55-3.46 (s amplio, 1H), 3.42-3.20 (m amplio, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

EJEMPLO 55

5 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)- piridin-2-carbonitrilo



10

Paso A: Acido 5-bromo-1-oxo-piridin-2-carboxílico

A una mezcla a 0°C del ácido 5-bromo-picolínico (18.5 g, 91.6 mmoles) y un complejo de urea-peróxido de hidrógeno (18.2 g, 0.194 moles) en acetonitrilo (275 mL), se le agregó anhídrido trifluoroacético (26 mL, 0.187 mol). Después de 4.5 horas, la mezcla se trató con Na₂S₂O₃ acuoso a 0°C, se agitó durante 10 minutos, y a continuación se extrajo con DCM (300 mL X 5). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto crudo, el cual se suspendió en agua en ebullición (500 mL) y se filtró. El filtrado sólido se trituroó con MeOH en ebullición (500 mL) dos veces, dejando un sólido amarillo. Los extractos acuosos y metabólicos se combinaron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar >100% del ácido como un sólido tostado. MS (ESI): masa calculada para C₆H₄BrNO₃, 216.94; m/z encontrado, 218.1 [M+H]⁺.

20

^1H RMN (d^6 -DMSO): 17.70 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H).

Paso B: (5-Bromo-1-oxo-piridin-2-il)-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-

5 1-il)-metanona

Una mezcla del ácido 5-bromo-1-oxo-piridin-2-carboxílico (1.12 g, 5.15 mmoles), HOBt (1.17 g, 8.69 mmoles), y EDC (1.56 g, 8.14 mmoles) en DMF (32 mL), se agitó durante 5 minutos y a continuación se trató con diclorhidrato de 1-ciclopropil-[1,4]diazepan (1.38 g, 6.48 mmoles) y
10 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 2.3 mL, 15.4 mmoles). Después de 22 horas, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 N y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC para proporcionar el compuesto del título (1.13 g, 65%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$, 339.06; m/z encontrado, 340.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Paso C: 3-Bromo-6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título (76%), se preparó utilizando métodos análogos a aquéllos descritos para el Ejemplo 53, Paso C. MS (ESI): masa
20 calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$, 348.0586; m/z encontrado, 349.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (d^6 -acetona): 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 3H),

1.96-1.87 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.46-0.44 (m, 1H), 0.43-0.41 (m, 1H),
0.37-0.35 (m, 1H), 0.32-0.30 (m, 1H).

Paso D

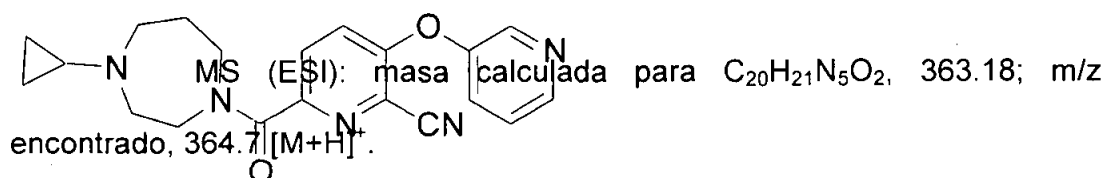
5 El compuesto del título (71%), se preparó utilizando métodos
análogos a aquéllos descritos para el Ejemplo 53, Paso F, con la purificación
mediante FCC. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$, 408.16; m/z
encontrado, 409.7 $[M+H]^+$.

1H RMN (d^6 -acetona): 7.87-7.85 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.51
10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.70-3.68
(m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.85-2.81
(m, 2H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 1H),
0.46-0.44 (m, 1H), 0.43-0.40 (m, 1H), 0.37-0.35 (m, 1H), 0.33-0.30 (m, 2H).

Los compuestos en los Ejemplos 56-61 se prepararon utilizando
15 métodos análogos a aquéllos descritos para el Ejemplo 55, con las
excepciones en donde se indicaron.

EJEMPLO 56

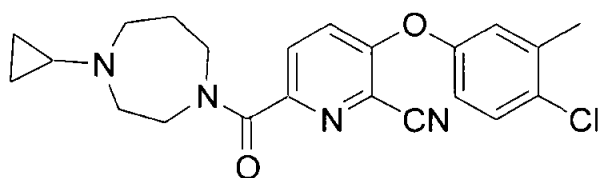
Sal de clorhidrato de 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-
20 3-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo



^1H RMN (d^6 -acetona): 8.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.56-8.55 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.90-7.88 (dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.38-0.35 (m, 1H), 0.33-0.31 (m, 1H). La base libre se disolvió en HCl en exceso (1.25 M en MeOH), y se concentró para proporcionar la sal de clorhidrato.

EJEMPLO 57

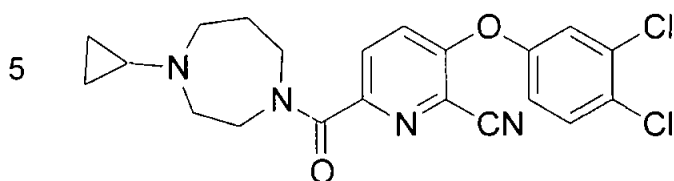
10 3-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-
piridin-2-carbonitrilo



15

MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 410.15; m/z encontrado, 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

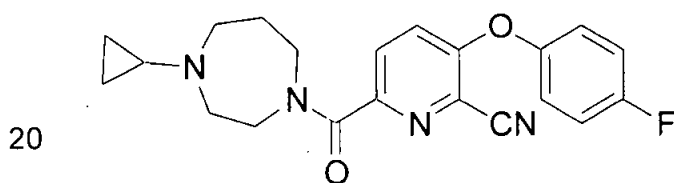
^1H RMN (CDCl_3): 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 3H), 0.52-0.36 (m, 4H).

EJEMPLO 58**6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_2$, 431.31; m/z encontrado, 432.9 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 7.92-7.89 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 8.8, 2.8, 0.9$ Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 0.52-0.37 (m, 4H).

15

EJEMPLO 59**6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo**

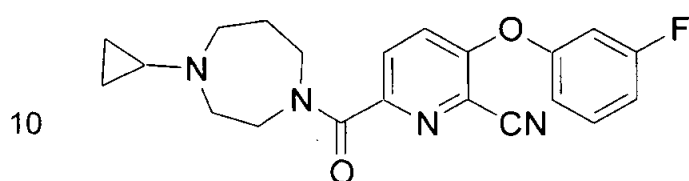
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380.42; m/z encontrado, 381.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 0.4$ Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 0.50-0.34 (m, 4H).

5

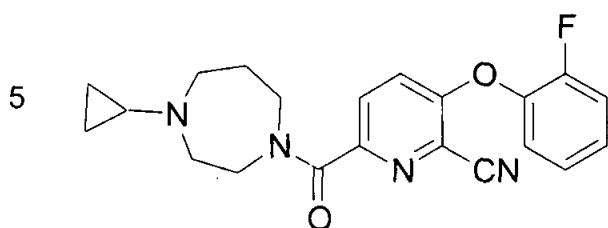
EJEMPLO 60

6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$, 380.42; m/z encontrado, 381.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

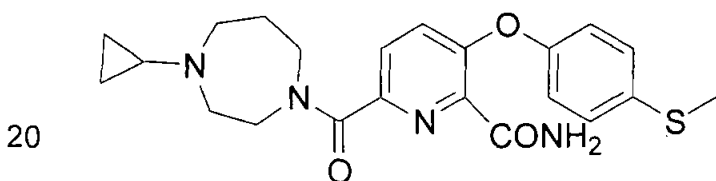
15 ^1H RMN (CDCl_3): 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 3H), 0.51-0.35 (m, 4H).

EJEMPLO 61**6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_4O_2$, 380.42; m/z encontrado, 381.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 3H), 0.49-0.34 (m, 4H).

15

EJEMPLO 62**Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carboxílico**

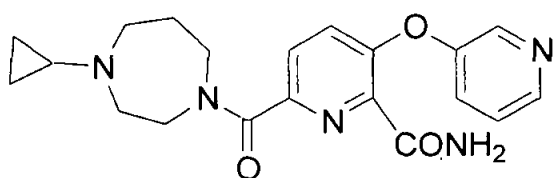
Una mezcla de 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (171.0 mg), NH_3 acuoso al 28% (5

mL), y H₂O₂ acuoso al 30% (1.0 mL) en MeOH (4.0 mL) se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa seguida por FCC, para proporcionar el compuesto del
 5 título (46.4 mg, 26%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄O₃S, 426.17; m/z encontrado, 427.8 [M+H]⁺.

¹H RMN (d⁶-acetona): 7.74-7.72 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (s amplio, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (s amplio, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H),
 10 2.93-2.88 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 3H), 0.46-0.44 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 1H), 0.37-0.36 (m, 1H), 0.32-0.30 (m, 1H).

EJEMPLO 63

Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico
 15



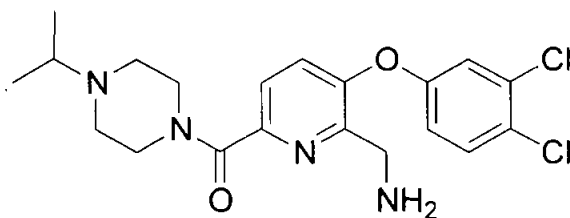
20 El compuesto del título (67%), se preparó utilizando métodos análogos a aquéllos descritos para el Ejemplo 62. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₅O₃, 381.18; m/z encontrado, 382.7 [M+H]⁺.

^1H RMN (d^6 -acetona): 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.35-8.34 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.81-7.78 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (s amplio, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.83 (s amplio, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 5H), 1.96-1.82 (m, 3H), 0.48-0.44 (m, 1H), 0.42-0.40 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 1H), 0.33-0.29 (m, 1H).

EJEMPLO 64

Sal del ácido trifluoroacético de la [6-aminometil-5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona

10



Una mezcla de 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo (20.0 mg, 0.038 mmoles) y $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (29.7 mg, 0.125 mmoles) en THF/agua (2:1; 0.6 mL), se agitó durante 5 minutos y a continuación se trató con NaBH_4 (34.3 mg, 0.907 mmoles). Después de 6 horas, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre Na_2CO_3 , y se concentró. La HPLC en fase inversa proporcionó el producto deseado como la sal de TFA (4.7 mg, 19%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 422.13; m/z encontrado, 423.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

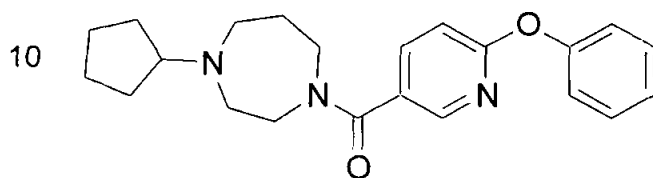
^1H RMN (MeOD): 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.16-7.14 (dd, $J = 8.7,$

2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.52-3.38 (s amplio, 2H), 3.36-3.10 (s amplio, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

Los compuestos en los Ejemplos 65-83 se prepararon utilizando métodos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos precedentes, excepto en donde se note de otra manera.

EJEMPLO 65

(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona

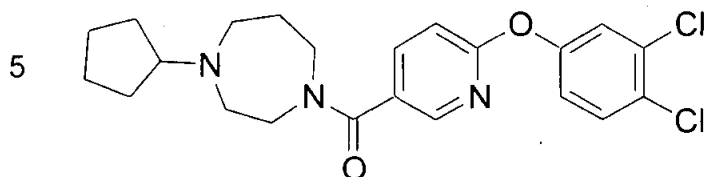


MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_2$, 365.21; m/z encontrado 366.5 $[M+H]^+$.

15 1H RMN ($CDCl_3$): 8.33-7.25 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H) 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 5H), 2.15-1.20 (m, 10H).

EJEMPLO 66

(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



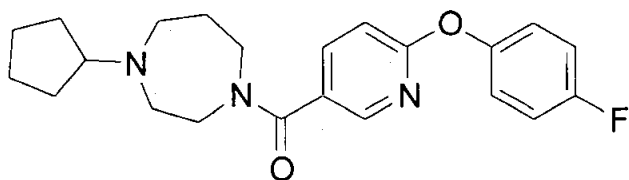
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2$, 433.13; m/z encontrado, 434.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.27-8.24 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 3.84-7-3.72 (m, 2H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.05-1.27 (m, 10H).

15

EJEMPLO 67

(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_2$, 383.20; m/z encontrado, 384.5 $[M+H]^+$.

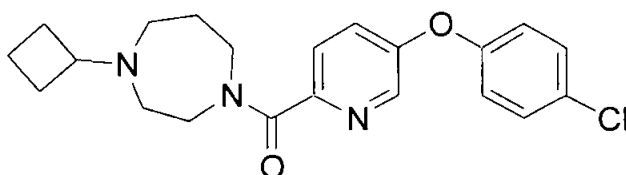
^1H RMN (CDCl_3): 8.30-8.20 (m, 1H), 8.87-7.76 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.10-2.67 (m, 5H), 2.15-1.24 (m, 10H).

5

EJEMPLO 68

Sal del ácido trifluoroacético de la [5-(4-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

10



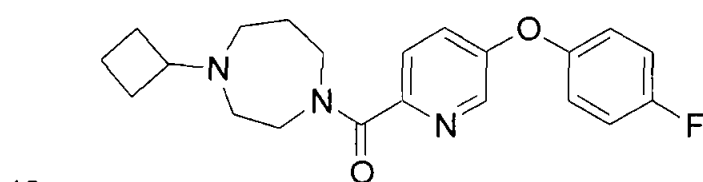
A una mezcla de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-isopropil-piperacín-1-il)-metanona (175 mg, 0.52 mmoles) en DMA (2.5 mL), se le agregaron 4-clorofenol (133 mg, 1.03 mmoles) y Cs_2CO_3 (336 mg, 1.03 mmoles). La mezcla se calentó a 200°C durante 90 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante FCC, seguido por HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 42%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.36-8.27 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.68-3.62

(m, 2H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.96-1.77 (m, 3H), 1.76-1.53 (m, 2H).

EJEMPLO 69

5 Sal del ácido trifluoroacético de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona

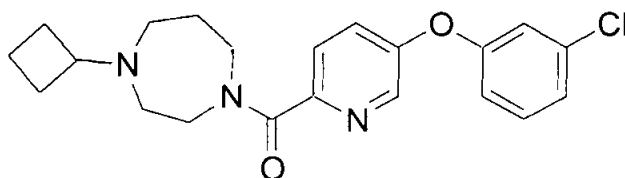


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.19; m/z encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.37-8.29 (m, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 4.35-4.03 (m, 1H), 3.93-3.05 (m, 8H),
15 2.45-2.17 (m, 6H), 1.97-1.73 (m, 2H).

EJEMPLO 70

20 Sal del ácido trifluoroacético de la [5-(3-cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

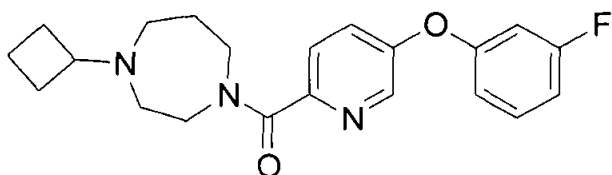


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.42-8.33 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.38-4.05 (m, 1H), 3.96-3.02 (m, 8H), 2.47-2.13 (m, 6H), 1.96-1.73 (m, 2H).

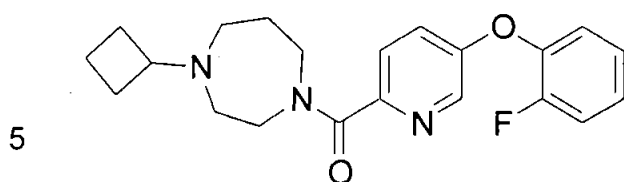
EJEMPLO 71

Sal del ácido trifluoroacético de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona



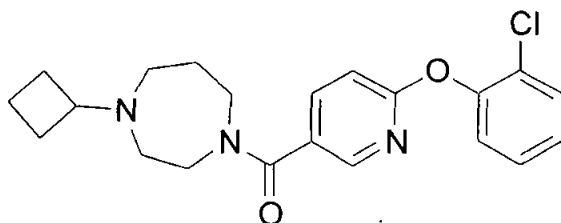
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.18; m/z encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

1H RMN (MeOD): 8.44-8.34 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.39-4.03 (m, 1H), 3.96-3.03 (m, 8H), 2.46-2.16 (m, 6H), 1.98-1.76 (m, 2H).

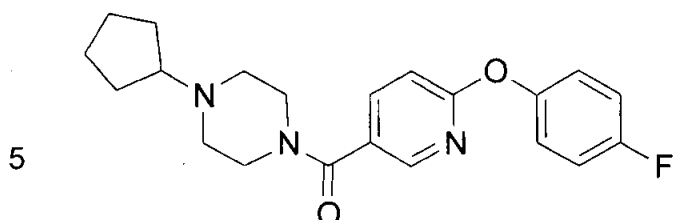
EJEMPLO 72**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.18; m/z encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.36-8.26 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.31-7.12 (m, 4H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.0-2.82 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.74-1.54 (m, 2H).

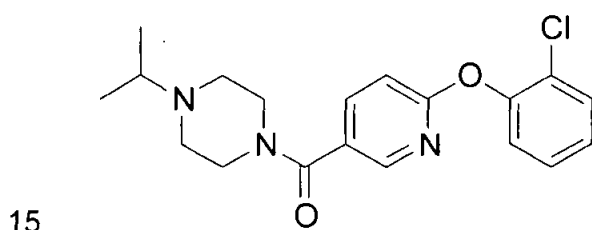
EJEMPLO 73**[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**

20 MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

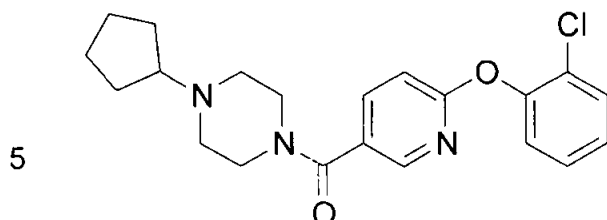
EJEMPLO 74**(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.19; m/z
 encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

10

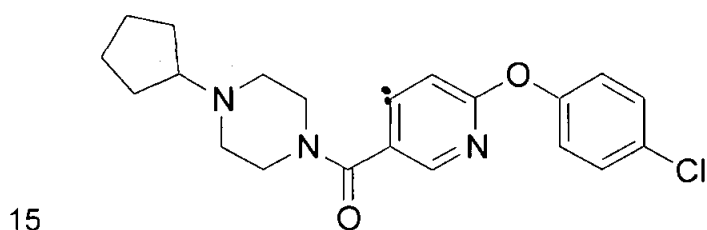
EJEMPLO 75**[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}ClN_3O_2$, 359.14; m/z
 encontrado, 360.5 $[M+H]^+$.

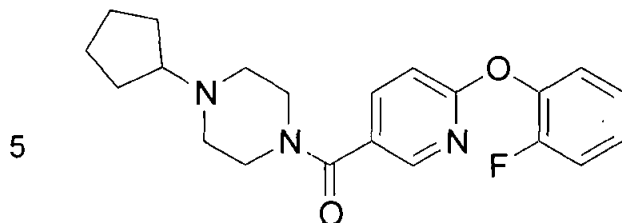
EJEMPLO 76**[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

10

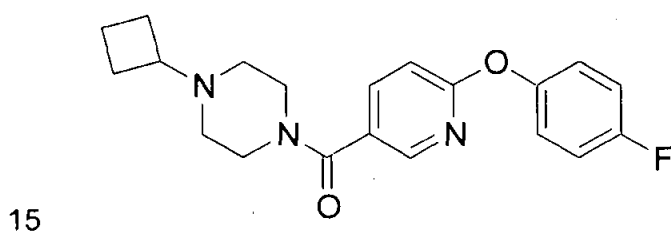
EJEMPLO 77**[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

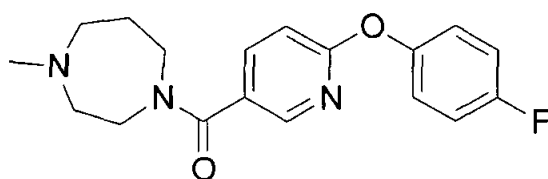
EJEMPLO 78**(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3O_2$, 369.19; m/z
 encontrado, 370.5 $[M+H]^+$.

10

EJEMPLO 79**(4-Ciclobutil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

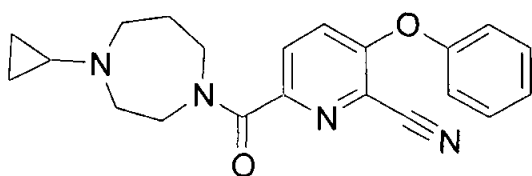
MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}FN_3O_2$, 355.17; m/z
 encontrado, 356.5 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 80**[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{20}FN_3O_2$, 329.15; m/z encontrado, 330.5 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 81

5 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo



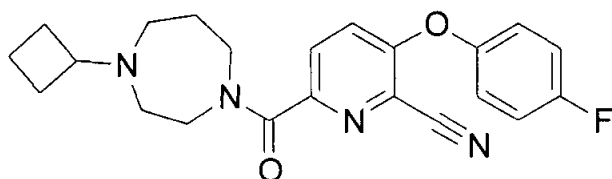
10 MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_2$, 362.17; m/z encontrado, 363.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 0.52-0.37 (m, 4H).

EJEMPLO 82

6-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo

20



MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}FN_4O_2$, 394.18; m/z encontrado, 395.5 $[M+H]^+$.

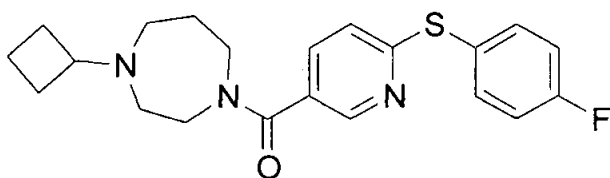
1H RMN ($CDCl_3$): 7.93-7.81 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H),
 5 2.99-2.87 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 2H).

EJEMPLO 83

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-

10

metanona



15

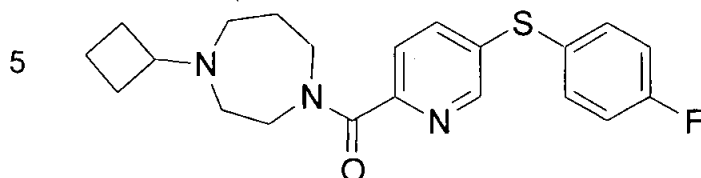
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385.16; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.48-8.42 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H),
 20 2.46-2.39 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.88-1.54 (m, 5H).

Los compuestos en los Ejemplos 84-93 se prepararon utilizando métodos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 84

Sal del ácido trifluoroacético de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-metanona



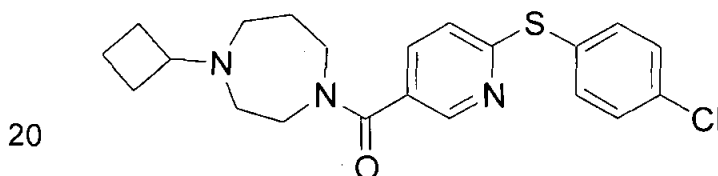
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385.50; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN (MeOD): 8.39-8.34 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.14-7.06 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.6-2.61 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.75-1.54 (m, 2H).

15

EJEMPLO 85

[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



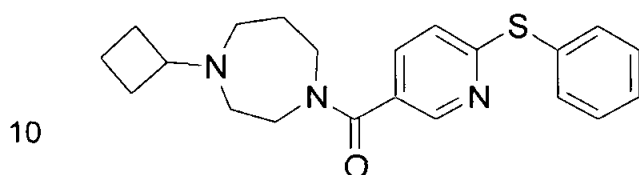
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3OS$, 401.13; m/z encontrado, 402.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.50-8.43 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.90-1.55 (m, 5H).

5

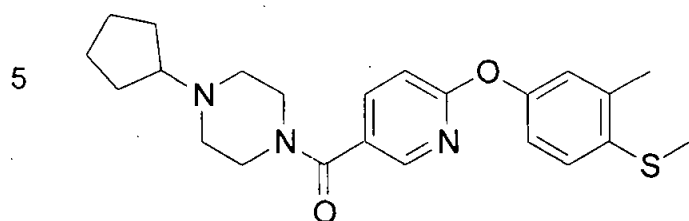
EJEMPLO 86

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 367.17; m/z encontrado, 368.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

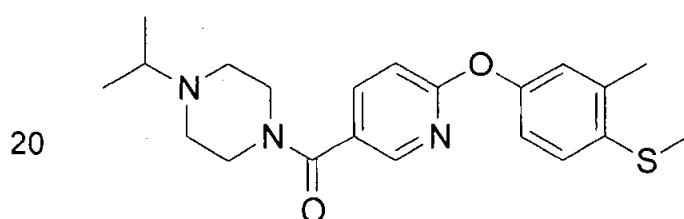
15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.50-8.44 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.90-1.54 (m, 6H).

EJEMPLO 87**(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411.20; m/z encontrado, 412.3 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 3.99-3.33 (m, 4H), 2.62-2.39 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H).

15

EJEMPLO 88**(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

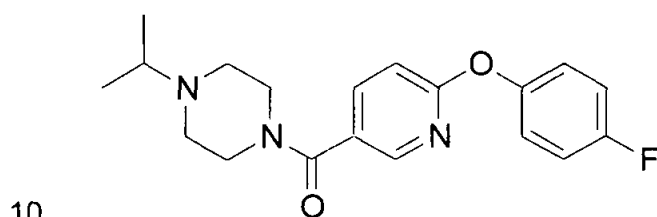
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 385.18; m/z encontrado, 386.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.26 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 3.89-3.37 (m, 4H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

5

EJEMPLO 89

[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona

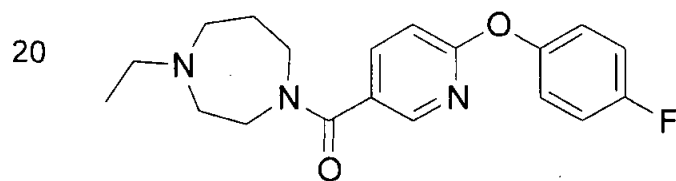


MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$, 343.17; m/z encontrado, 344.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.25-8.22 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 3.93-3.32 (m, 4H),
15 2.79-2.67 (m, 1H), 2.66-2.39 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

EJEMPLO 90

(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



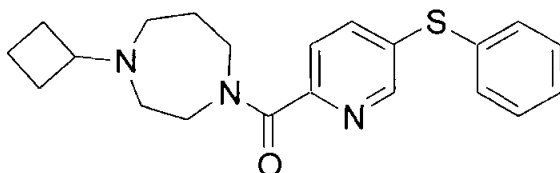
MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343.17; m/z encontrado, 344.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (s amplio, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.63-3.46 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.74-2.51 (m, 5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 3H).

EJEMPLO 91

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona

10

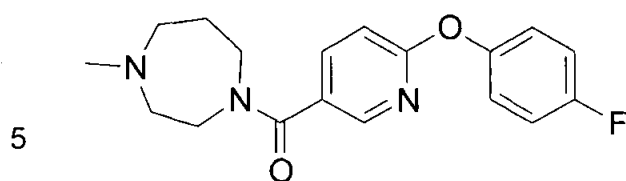


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3O_S$, 367.17; m/z encontrado, 368.5 $[M+H]^+$.

15

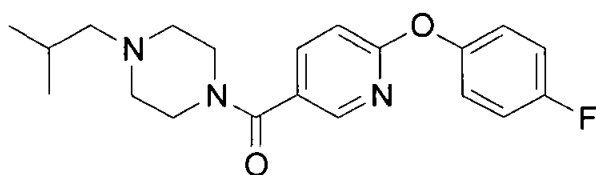
1H RMN ($CDCl_3$): 8.44-8.41 (m, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 5H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.73-1.54 (m, 2H).

20

EJEMPLO 92**[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{20}FN_3O_2$, 329.15; m/z encontrado, 330.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.30-8.21 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H).

EJEMPLO 93**[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isobutil-piperacina-1-il)-metanona**

20 MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{24}FN_3O_2$, 357.19; m/z encontrado, 358.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.23 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.86-3.37 (d

amplio, 4H), 2.53-2.28 (s amplio, 4H), 2.10 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 6H).

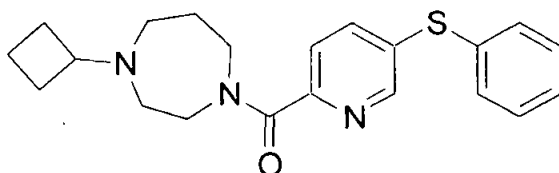
Los compuestos en los Ejemplos 94-105 se prepararon utilizando métodos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos precedentes.

5

EJEMPLO 94

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona

10



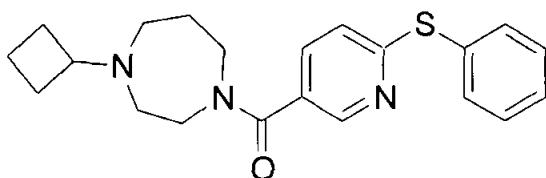
MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$, 367.2; m/z encontrado, 368.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.45-8.39 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 2H).

EJEMPLO 95

20

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}N_3OS$, 367.2; m/z encontrado, 368.5 $[M+H]^+$.

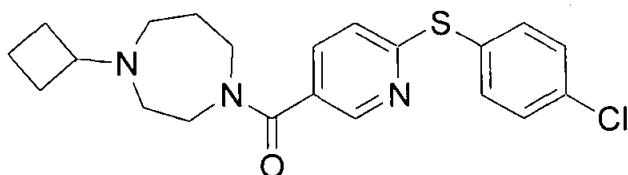
1H RMN ($CDCl_3$): 8.51-8.43 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H),
 5 3.56-3.43 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 3H),
 2.11-1.91 (m, 3H), 1.90-1.54 (m, 5H).

EJEMPLO 96

[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-

10

metanona



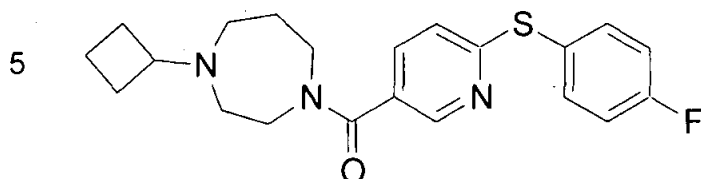
15

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3OS$, 401.1; m/z encontrado, 402.5 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.49-8.43 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H),
 3.54-3.44 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 3H),
 20 2.13-1.91 (m, 3H), 1.90-1.53 (m, 5H).

EJEMPLO 97

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona

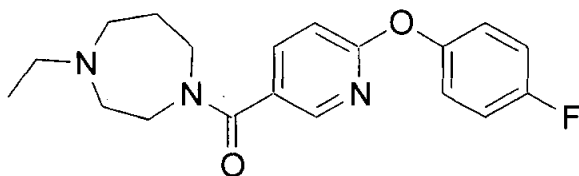


MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}FN_3OS$, 385.2; m/z encontrado, 386.5 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.48-8.44 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.89-1.54 (m, 5H).

EJEMPLO 98

(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



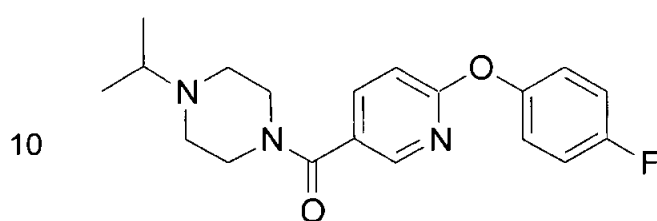
MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}FN_3O_2$, 343.2; m/z encontrado, 344.5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.25 (s amplio, 1H), 7.88-7.56 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.75-2.49 (m, 5H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 3H).

5

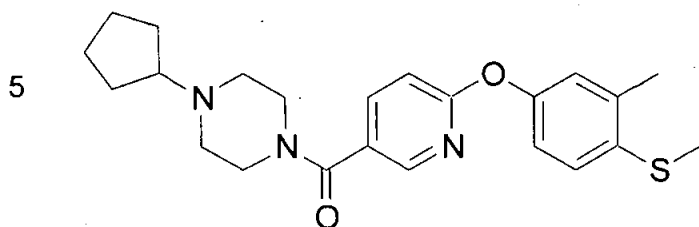
EJEMPLO 99

[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona



MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$, 343.2; m/z encontrado, 344.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

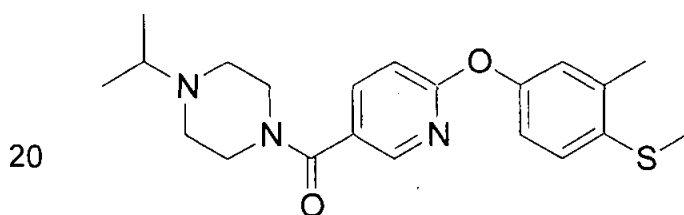
15 ^1H RMN (CDCl_3): 8.24-8.21 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.12 (s amplio, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 3.93-3.63 (m, 2H), 3.61-3.36 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.66-2.37 (m, 4H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

EJEMPLO 100**(4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{29}N_3O_2S$, 411.2; m/z encontrado, 412.3 $[M+H]^+$.

10 1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 3H), 3.95-3.36 (m, 4H), 2.69-2.41 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H).

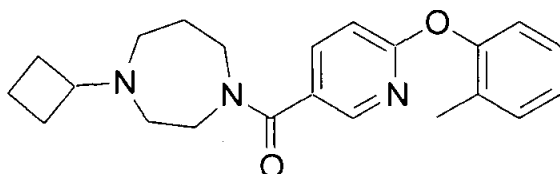
15

EJEMPLO 101**(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 385.2; m/z encontrado, 386.3 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.26 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 3.88-3.35 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.66-2.41 (m, 7H), 2.35 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

5

EJEMPLO 102**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-o-toliloxi-piridin-3-il)-metanona**

10

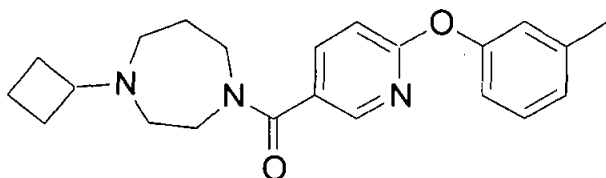
MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 365.2; m/z encontrado, 366.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 8.25 (s amplio, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 3H), 1.92-1.54 (m, 5H).

15

EJEMPLO 103**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-m-toliloxi-piridin-3-il)-metanona**

20



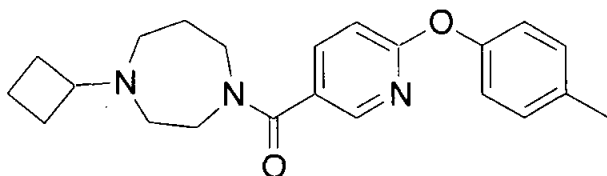
MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 365.2; m/z encontrado, 366.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.26 (s amplio, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 3H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.90-1.56 (m, 5H).

EJEMPLO 104

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-p-toliloxi-piridin-3-il)-metanona

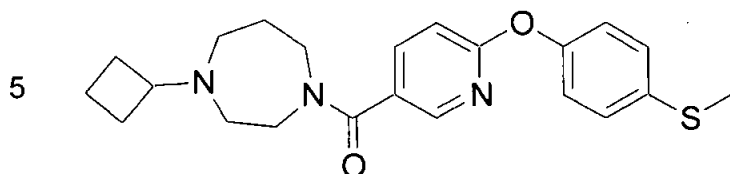
10



MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{27}N_3O_2S$, 365.2; m/z encontrado, 366.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.24 (s amplio, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.91-1.54 (m, 5H).

20

EJEMPLO 105**(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-****metanona**

MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_2S$, 397.2; m/z encontrado, 398.3 $[M+H]^+$.

1H RMN ($CDCl_3$): 8.25 (s amplio, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 6H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.91-1.52 (m, 5H).

10

EJEMPLO 106

15 **(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona**

La 5-bromo-2-(4-fluoro-fenoxi)-piridina (27.2 mg, 0.102 mmoles) se disolvió en Et_2O (0.8 mL). La mezcla se enfrió a $-78^\circ C$. Se le agregó *n*-Butillitio (0.040 mL, 2.5 M en hexanos), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a $-78^\circ C$. Se burbujeó CO_2 gaseoso (a partir de hielo seco, pasado a través de tamices moleculares de 4Å) a través de la mezcla, y la reacción se dejó calentar a $23^\circ C$ durante 3 minutos. Los solventes se eliminaron mediante destilación, a continuación se agregaron DCM (0.5 mL),

20

DMF (0.05 mL) y cloruro de oxalilo (0.070 mL, 2.0 M en DCM). La mezcla se agitó durante 3 minutos, a continuación se agregaron sal de bis-HCl de ciclobutil diazepina (27.6 mg, 0.122 mmoles) e iPr_2NEt (0.1 mL) a la reacción, seguido por la disolución en DCM (0.5 mL). La mezcla se agitó durante 3 minutos a 23°C y se concentró. El análisis mediante HPLC indicó un rendimiento de 80%. La cromatografía sobre SiO_2 proporcionó 21.5 mg (57%) del compuesto del título, que fue >90% puro mediante RMN.

Nota: La síntesis también puede realizarse con $^{11}CO_2$ para proporcionar el análogo marcado ^{11}C del compuesto del título.

10

EJEMPLO 107

Monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

15

Paso A: Ester ter-butilico del ácido 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico

Un matraz de 3 L, de 3 cuellos, de fondo redondo bajo una presión positiva de nitrógeno se equipó con un agitador mecánico y se cargó con ter-butilhomopiperacina-1-carboxilato (1-BOC-homopiperacina) (73.0 g, 365.0 mmoles) y dicloroetano anhidro (800 mL). A esta solución agitada se le agregó ciclobutanona (25.5 g, 363.8 mmoles). La reacción amarilla pálida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (92.5 g, 436.3 mmoles) en porciones durante 1

20

hora. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. Se agregó NaOH_(acuoso) 1 N (225 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con dicloroetano (2 X 100 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con NaCl saturado acuoso
 5 (1 X 250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó mediante evaporación giratoria bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un semisólido amarillo pálido (92.4 g, 98%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.59-3.40 (m, 4H), 2.98-2.84
 10 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.51-1.41 (s, 9H). MS m/z (ESI⁺): 255.2 (M+H⁺).

Paso B: Diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan

Un matraz de 1 L, de 3 cuellos, con fondo redondo se equipó con
 15 un agitador mecánico y un condensador a reflujo. El matraz se cargó con una suspensión del éster ter-butilico del ácido 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico crudo (92.4 g, 363.8 mmoles) en una mezcla de dioxano/MeOH (100 mL/50 mL). Se agregó HCl (4 M en dioxano, 250 mL) con agitación mecánica vigorosa, después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a
 20 aproximadamente 55°C en un baño de aceite. Resultó una solución anaranjada-amarilla pálida. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 55°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción, una suspensión espesa, se transfirió a un

matraz de recuperación de 2 L, y se concentró hasta un sólido pastoso. Se agregó éter metil ter-butilico (200 mL), y la suspensión se agitó a aproximadamente 55°C en un baño de aceite durante 1 hora. El solvente se eliminó mediante evaporación giratoria bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blanco mate (81.2 g, 98%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.92 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 3.76-3.03 (m, 9H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H). MS m/z (ESI+): 155.1 ($M+H^+$).

10 Paso C: (6-Cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

Un matraz de 5 L, de 3 cuellos, de fondo redondo se equipó con un agitador mecánico y un termopar y se cargó con diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan (110.0 g, 484.6 mmoles), NaOH 1 N (1400 mL) y acetato de isopropilo (600 mL). Una solución preenfriada (0°C) de cloruro de 6-cloronicotinilo (82.7 g, 470.0 mmoles) en acetato de isopropilo (800 mL) se agregó vía un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura de la reacción se mantuvo entre 5-10°C. Después de que la adición se terminó, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas (pH de la mezcla de reacción de aproximadamente 5.6). La mezcla de reacción se basificó con NaOH_(acuoso) 2 N (a pH aproximadamente 13). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (2 X 300 mL). Algo del material floculento rojizo-marrón se observó durante las

extracciones. Las capas orgánicas se reunieron y se filtraron a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se lavó con NaCl saturado acuoso (1 X 300 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y la eliminación del solvente mediante evaporación giratoria bajo presión reducida
5 proporcionó el producto crudo como un aceite rojizo marrón (126.0 g, 91%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.45 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.70 (s amplio, 1H), 2.62-2.45 (m 3H), 2.10-1.56 (m, 8H). MS m/z (ESI+): 294.1 (M+H⁺). HPLC (Método B): R_t = 6.06 minutos.

10

Paso D: (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

Un matraz de 5 L, de 3 cuellos, de fondo redondo bajo una presión positiva de nitrógeno se equipó con un agitador mecánico, un
15 termopar y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con DMA anhidro (625 mL), 4-fluorofenol (57.3 g, 511.6 mmoles) y Cs₂CO₃ (278.0 g, 853.3 mmoles). La suspensión coloreada amarilla se agitó durante 15 minutos, después de lo cual una solución de la (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona cruda (125.0 g, 426.6 mmoles) en DMA anhidro
20 (625 mL) se agregó vía un embudo de adición durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de tierra

diatomácea (almohadilla de 7.62 cm (3") en una frita de vidrio de cuarzo de 600 mL), y la almohadilla se lavó con DMA (2 X 125 mL). El filtrado se diluyó con agua con hielo (aproximadamente 1 L) y NaOH_(acuoso) 2 N (500 mL). El pH de la mezcla de reacción fue de aproximadamente 13. Para conveniencia, la

5 mezcla de reacción se dividió en dos porciones aproximadamente iguales. Cada porción se extrajo con MTBE (3 X 300 mL). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron mediante evaporación giratoria bajo presión reducida para proporcionar un aceite coloreado anaranjado espeso. El análisis de HPLC del material crudo

10 indicó un pico de aproximadamente 9.18 minutos. El producto crudo se disolvió en Et₂O anhidro (1 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se precipitó un sólido amarillo pálido y éste se recolectó mediante filtración (aproximadamente 8.5 g). El espectro de ¹H RMN (D₂O) de este sólido fue muy similar a aquél del producto. Tras la agitación del sólido en

15 HCl acuoso, el pico a 9.18 minutos desapareció lentamente con la aparición concomitante de un pico a 7.30 minutos (producto deseado). Presumiblemente, el producto forma un complejo con el agente de secado (MgSO₄). El secado azeotrópico o el uso de sulfato de sodio como el agente de secado es recomendado. El sólido se recolectó para proporcionar el

20 compuesto del título (120 g, 76% después de la trituración con Et₂O).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.23 (s amplio, 1H), 7.79 (dd, J = 8.48, 2.39 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.84 Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.61 (t, J = 4.71 Hz, 1H),

2.55-2.37 (m, 3H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.56 (m, 5H). MS m/z (ESI+): 370.1 (M+H+). HPLC (Método B): R_t = 7.30 minutos.

Paso E: Monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-

5 [1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

Un matraz de 3 L, de 3 cuellos, de fondo redondo se equipó con un agitador mecánico, un embudo de adición y un termopar. El matraz se cargó con una solución de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona cruda (118.0 g, 319.8 mmoles) en etanol/ Et_2O
10 (1:1, 800 mL). El recipiente de reacción se enfrió a aproximadamente 5°C en un baño de hielo-agua. Se agregó gota a gota HCl (2 M en Et_2O , 152 mL, 304 mmoles, 0.95 equivalentes) vía el embudo de adición durante 30 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, y a continuación se diluyó con Et_2O (200 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente
15 durante 16 horas. La suspensión se enfrió nuevamente a 0°C, manteniéndola a esa temperatura durante 2 horas con agitación, a continuación se filtró. La torta del filtro se rompió y se lavó con $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (60:40, 100 mL X 3), y el producto se secó bajo un alojamiento a vacío durante 1 hora, a continuación en un horno a vacío a 50°C durante 48 horas. El producto (113.5 g) se
20 suspendió en Et_2O (2 L) y se agitó (agitador mecánico) durante 6 horas. La suspensión se filtró, la torta de filtración se rompió y se lavó con Et_2O (3 X 100 mL). El producto se secó en un horno a vacío a 45°C durante 16 horas (106.8 g, 82%).

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 8.09-8.05 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.64$ Hz; 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.87-3.39 (m, 6H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.28-1.99 (m, 6H), 1.75-1.63 (m, 2H). MS m/z (ESI+): 370.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). HPLC (Método B): $R_t = 7.13$ minutos. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (monoclorhidrato-monohidrato): C, 59.50; H, 6.42; N, 9.91. Encontrado: C, 59.36; H, 6.66; N, 9.98.

EJEMPLO 108

Monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona (Método Alternativo)

Paso A: 6-(4-Fluorofenoxi)nicotinato de etilo

A un matraz con fondo redondo de 2 L, con 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un termopar y un condensador, se le agregó DMF (194 mL), 6-cloronicotinato de etilo (100.00 g, 0.522 moles) y 4-fluorofenol (65.09 g, 0.575 moles). Una solución marrón se formó después de agitar durante 5-10 minutos. A la solución se le agregó entonces Cs_2CO_3 (189.19 g, 0.575 moles) en una porción. La temperatura de reacción se incrementó de 20°C a 30°C durante 10 minutos sin calentamiento externo y a continuación empezó a enfriarse. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas y la temperatura de la reacción interna se enfrió nuevamente a $23\text{-}25^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó entonces a 60°C y se agitó durante 18-20 horas. Los análisis con HPLC indicaron que la

reacción estaba terminada. La manta de calentamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó enfriar a 25-30°C. A la mezcla se le agregó agua desionizada (145.5 mL) en una corriente estable durante 5 minutos y se observó una ligera exoterma. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Se agregaron dos porciones adicionales de agua desionizada (145.5 mL cada una) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. El pH de la suspensión fue de alrededor de 9-10. El producto sólido se recolectó mediante filtración a vacío, se enjuagó completamente con agua desionizada en porciones. La torta del filtro se secó en un embudo con filtro al extraer aire durante 24 horas. El producto se aisló como un sólido blanco (133.6 g). Pf: 68.0°C (mediante DSC).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.81 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (s amplio, 2H), 7.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ESI): $\text{M}+\text{H}^+ = 262.1$.

15

Paso B: [1,4]Diazepan-1-il-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

Un matraz de fondo redondo de 5 L con 4 cuellos, equipado con un baño de enfriamiento externo, calentador superior, termómetro, embudo de adición, ajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó con THF (2 L), una solución de homopiperacina (234.4 g, 2.34 moles) en THF (20 mL), y 6-(4-fluorofenoxi)nicotinato de etilo (seco; 251.34 g, 0.962 moles). La mezcla se agitó para disolver los sólidos, dejando una solución ligeramente turbia. La

mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C y se trató con hexillitio (440.41 g, 1.43 moles) vía un embudo de adición durante un periodo de aproximadamente 0.75 a 1 hora. La velocidad de la adición y el enfriamiento externo se ajustaron de manera que la temperatura de reacción interna se mantuvo entre 0 y 10°C. Después de que la adición de hexillitio es completa, la reacción se calentó a aproximadamente 25°C y se verificó mediante HPLC hasta que el éster se consume (aproximadamente 2 horas). La mezcla se enfrió a aproximadamente 15°C y se enfrió con agua (1 L). Las fases se separaron y la cantidad del producto en la fase acuosa se verificó mediante HPLC antes de desecharse. La fase acuosa se extrajo opcionalmente con MTBE (1/4 de volumen). La fase acuosa básica se desechó y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con HCl (2 N, 600 mL) (pH de la fase acuosa aproximadamente 2-3). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con HCl (2 N, 200 mL). La fase orgánica se desechó. Los extractos acuosos se combinaron y dejaron reposar durante varias horas para que cualquier 4-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-carbonil]-[1,4]diazepan-1-il]-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona restante (subproducto de diamida) cristalice como un sólido fino. El sólido se retiró mediante filtración a través de un filtro de fibra de vidrio y el filtrado se extrajo con MTBE (7 x 180 mL) para eliminar cualquier diamida restante. La fase acuosa se trató con NaOH (50% peso/peso; 175.4 g, 2.19 moles). Una vez que el pH fue mayor que 9, se separó una segunda fase líquida. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas obtenidas de

los extractos basificados se combinaron y lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL). Una vez que las fases están completamente separadas, la fase orgánica se colocó en un aparato de destilación y se trató con EtOAc (100 mL). El EtOAc en exceso se destiló a presión atmosférica para eliminar azeotrópicamente el agua. Una carga adicional de EtOAc (600 mL) se agregó en varias porciones y la destilación continuó (se repitió hasta que el análisis de Karl-Fischer del residuo del recipiente mostró menos que 0.8% de agua). El residuo se filtró en caliente para eliminar el NaCl y el filtrado se agitó durante varias horas hasta que se formó una gran cantidad de sólido. La mezcla se trató lentamente con heptano (500 mL) durante un periodo de aproximadamente 1 horas y se dejó agitar una hora adicional. El sólido se aisló mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (168.9 g). Pf: 95.4°C (por DSC).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.76 (m amplio, 2H), 3.51 (m amplio, 2H), 3.60 (m amplio, 1H), 2.90 (m amplio, 3H), 1.90 (m amplio, 1H), 1.80 (s amplio, 3H).

Paso C: Monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)piridin-3-il]-metanona

A un matraz de fondo redondo de 3 L, con 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, un termopar y un condensador, se le cargó EtOAc (1080 mL) y (1,4-diazepan-1-il)-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)metanona (136.2

g, 0.428 moles). La suspensión resultante se calentó a 32-35°C para disolver todos los sólidos. La solución se enfrió entonces a 5-10°C, se trató con ciclobutanona (36.33 g, 0.513 moles), y la mezcla se agitó a 5-10°C durante 5-10 minutos. A la solución a 5-10°C, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (143.09 g, 0.641 moles) en varias porciones durante 15-20 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 15°C utilizando un baño de enfriamiento y ajustando la velocidad de la adición. La suspensión resultante se filtró a 15°C durante 10-15 minutos y a continuación a temperatura ambiente (20-24°C) durante 2.5-3 horas. Una vez que el análisis con HPLC indicó que la reacción estaba terminada (< 1 del % del área de la materia prima), la reacción se enfrió con una solución de K₂CO₃ (164.15 g, 1.175 moles) en agua desionizada (540 mL). La temperatura de reacción interna se incrementó de 22°C a 30°C con un desprendimiento suave de gas. La mezcla se agitó durante 20-30 minutos (pH aproximadamente de 10). La capa orgánica se separó y se lavó además con agua desionizada (3 x 540 mL). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea (10 g) y se enjuagó con EtOAc (270 mL). La capa orgánica combinada se probó mediante HPLC (contenía 143.88 g de la base libre, 90% de rendimiento crudo). La solución se diluyó con EtOH absoluto (270 mL). A la solución se le agregó lentamente una solución de HCl acuoso concentrado (0.95 equivalentes de la base libre, basándose en un ensayo con HPLC; 36.73 g, 0.368 moles) en etanol absoluto (67 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente (22-24°C). Después de 20-30 minutos, la mezcla se

volvió turbia y el producto cristalizó lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente (22-24°C) durante 20-24 horas, el producto sólido se recolectó mediante filtración a vacío. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (540 mL) en varias porciones, y se secó con aire durante 30 minutos. La torta
 5 del filtro húmeda se transfirió un plato de vidrio y se secó además en un horno a vacío a 50°C durante 20-24 horas. El análisis de ^1H RMN del producto sólido indicó que los solventes residuales se eliminaron. El producto sólido se rehidrató a continuación en un horno sellado a temperatura ambiente en la presencia de una solución saturada de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (100.0 g, 0.348 moles) en
 10 agua desionizada (200 mL) durante 24-48 horas, para formar el monohidrato. El producto se aisló como un sólido blanco (125.0 g). Análisis de Karl-Fisher: ~4.25% de agua. Pf: 143.4°C (mediante DSC con una artesa cerrada).

^1H RMN (d^6 -DMSO): δ 11.40 (s amplio, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s amplio, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.12 (m amplio, 1H), 3.64
 15 (m amplio, 3H), 3.36 (m amplio, 3H), 2.98 (m amplio, 2H), 2.44 (m amplio, 3H), 2.13 (m amplio, 3H), 1.66 (m amplio, 2H). MS (ESI): $\text{M} + \text{H}^+ = 370.2$.

Métodos biológicos

Unión al receptor H_3 (humano)

20 La unión de los compuestos a los receptores H_3 humanos clonados, expresados de manera estable en células SK-N-MC, se realizó como se describió por Barbier, A.J. et al. (Br. J. Pharmacol. 2004, 143(5), 649-

661). Los datos para los compuestos probados en este ensayo se presentan en el Cuadro 1 como un promedio de los resultados obtenidos.

CUADRO 1

5	Ejemplo #	H ₃ Humano K _i (nM)	Ejemplo #	H ₃ Humano K _i (nM)	Ejemplo #	H ₃ Humano K _i (nM)
	1	29	36	1	71	2
	2	56	37	5	72	2
	3	66	38	6	73	4
	4	56	39	1	74	7
10	5	71	40	1	75	9
	6	32	41	4	76	19
	7	57	42	12	77	22
	8	68	43	299	78	24
	9	11	44	327	79	10
	10	10	45	34	80	253
	11	7	46	202	81	3
	12	5	47	357	82	1
	13	6	48	67	83	1
	14	2	49	115	84	2
15	15	8	50	18	85	1
	16	2	51	2	86	1
	17	5	52	4	87	98
	18	2	53	49	88	59
	19	4	54	104	89	28
	20	1	55	21	90	19
	21	2	56	5	91	3
	22	180	57	3	92	250
	23	3	58	10	93	58
	24	1	59	3	94	3
20	25	1	60	29	95	1
	26	1	61	6	96	1
	27	4	62	36	97	1
	28	13	63	32	98	19
	29	1	64	165	99	28
	30	1	65	2	100	98
	31	4	66	1	101	59
	32	4	67	2	102	1
	33	1	68	2	103	1
	34	5	69	2	104	2
	35	3	70	2	105	11

Unión al receptor H₃ (rata)

Un cerebro de rata sin cerebelo (Zivic Laboratories Inc., Pittsburgh, PA) se homogeneizó en Tris-HCl 50 mM/ EDTA 5 mM y se centrifugó a 1000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se eliminó y se recentrifugó a 15000 rpm durante 30 minutos. Los gránulos se rehomogeneizaron en Tris 50 mM/ EDTA 5 mM (pH 7.4). Las membranas se incubaron con N-[³H]-α-metilhistamina 0.8 nM más/menos los compuestos de prueba durante 60 minutos a 25°C y se recolectaron mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/C (pretratados con polietilenimina al 0.3%), seguido por cuatro lavados con amortiguador. La unión no específica se definió en la presencia de histamina 100 μM. Los valores de la concentración inhibidora (responsable de la inhibición del 50% del efecto máximo, CI₅₀) se determinaron mediante un programa de ajuste de la curva de un solo sitio (GraphPad, San Diego, CA) y se convirtieron a los valores de K_i basándose en una constante de disociación de la N-[³H]-α-metilhistamina (K_d) de 0.8 nM. Los datos para los compuestos probados en este ensayo se presentan en el Cuadro 2 como un promedio de los resultados obtenidos.

CUADRO 2

Ejemplo #	H ₃ de rata K _i (nM)	Ejemplo #	H ₃ de rata K _i (nM)
9	130	30	26
11	447	31	39
12	51	32	92
13	54	36	30
14	10	37	130
18	68	39	21

5

19	66		40	36
20	17		41	75
21	16		51	60
23	70		52	110
24	15		56	179
25	25		57	132
26	16		84	37
27	86		102	17
29	20		105	32

Acumulación de AMP cíclica

Se crearon las sublíneas de las células SK-N-MC que expresan un constructo reportero y el receptor H₃ humano o de rata. Los valores de pA₂ se obtuvieron como se describió por Barbier et al. (2004). Los datos para los compuestos probados en estos ensayos se presentan en el Cuadro 3, como un promedio de los resultados obtenidos (NT = no probado).

10

CUADRO 3

15

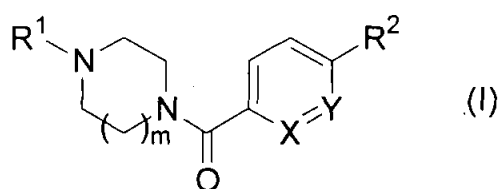
Ejemplo #	pA ₂ Humano	pA ₂ de Rata	Ejemplo #	pA ₂ Humano	pA ₂ de Rata
9	8.06	7.35	59	8.51	7.57
11	8.53	NT	61	8.44	7.49
12	8.26	NT	65	8.94	9.18
14	9.26	8.16	66	8.95	7.94
19	9.38	8.48	67	8.87	8.17
24	9.15	8.36	68	8.61	7.80
25	9.22	8.42	70	8.72	7.72
26	9.64	8.67	73	9.51	8.92
29	9.09	8.45	74	8.05	7.44
30	9.27	8.38	83	9.48	8.49
31	8.62	8.12	86	9.48	8.50
39	9.40	8.38	95	9.48	8.50
40	8.88	7.87	97	9.48	8.49
51	8.64	7.66	102	9.70	8.92
56	8.63	7.86	104	9.14	8.37

20

NT = no probado

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de Fórmula (I):



- 10 en donde R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado; m es 1 ó 2; X es N o CH; Y es N o CR^a; R^a es -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H o -CONR^bR^c; en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; y R² es -H o -Z-Ar; con la condición de que uno de X y Y es N y uno de R^a y R² es -Z-Ar; en donde Z es O o S; y Ar es un
- 15 grupo fenilo o heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R³; en donde cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; o una sal
- 20 farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque R^1 es metilo o isopropilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque m es 1.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 2.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es N, Y es CR^a , y R^2 es -Z-Ar.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque X es CH, Y es N y R^2 es -Z-Ar.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es N, Y es CR^a , y R^2 es -H, en donde R^a es -Z-Ar.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R^a es -CN, -CONH₂ o -CH₂NH₂.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^a es -H.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es O.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es S.

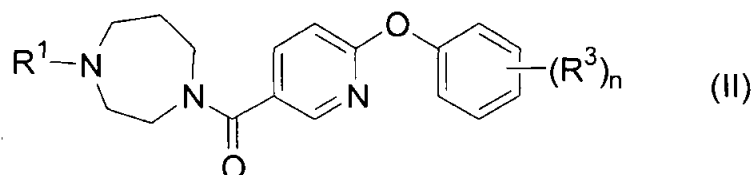
5 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^3 .

10 15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^3 .

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es un grupo 4-halofenilo.

15 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo,
20 3,5-difluorofenilo, 3-metil-4-metilsulfanilfenilo o 3-piridilo.

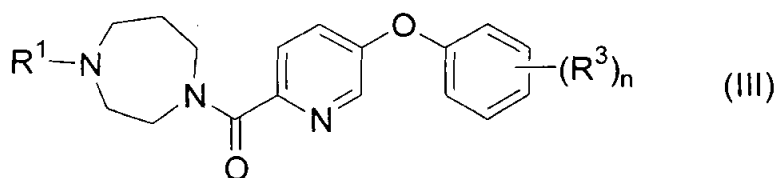
18.- Un compuesto de Fórmula (II):



- 5 en donde R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado; cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; y n es 0, 1, 2 ó 3; o una sal
- 10 farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 15 20.- Un compuesto de Fórmula (III):



- 20 en donde R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado; cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera

independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; y n es 0, 1, 2 ó 3; o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20,
5 caracterizado además porque R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

22.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-
10 piperacin-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; 3-[5-(4-Isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-
15 piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; 3-[5-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-
20 piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-

(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; 3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-

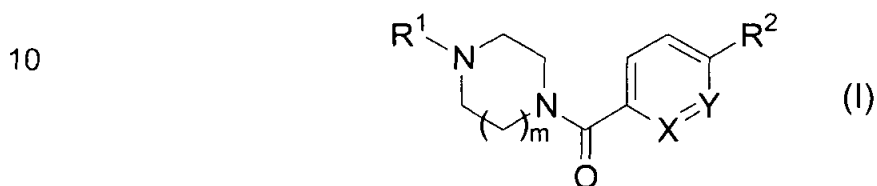
piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-
 metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-
 metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-
 piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-
 5 1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-
 il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-
 il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-
 2-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-
 piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-
 10 fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [5-(3,4-Dicloro-
 fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-
 [1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclopropil-
 [1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; 3-(3,4-Dicloro-
 fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo; Amida del
 15 ácido 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-
 carboxílico; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-
 piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-
 iloxi)-piridin-2-carbonitrilo; 3-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-6-(4-ciclopropil-
 [1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-
 20 1-carbonil)-3-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-
 [1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-
 Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-
 (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-

- carbonitrilo; Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carboxílico; Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico; [6-Aminometil-5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
- 5 (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [5-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [5-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; [6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [1,4]Diazepan-1-il-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-
- 10
- 15
- 20

2-carbonitrilo y (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 24.- Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad del receptor H^3 de la histamina, que comprende: (a) una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



en donde R^1 es -alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo monocíclico saturado; m es 1 ó 2; X es N o CH; Y es N o CR^a ; R^a es -H, -Z-Ar, $-CH_2NR^bR^c$, -CN, $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$ o $-CONR^bR^c$; en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C_{1-4} ; y R^2 es -H o -Z-Ar; con la condición de que uno de X y Y es N y uno de R^a y R^2 es -Z-Ar; en donde Z es O o S; y Ar es un grupo fenilo o heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^3 ; en donde cada sustituyente R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , -Salquilo de C_{1-4} , -CN, $-CONR^dR^e$ y $-NO_2$; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o

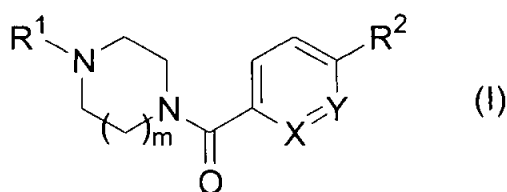
15

20

un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada además porque comprende: un ingrediente
5 activo seleccionado del grupo que consiste de antagonistas del receptor H₁, antagonistas del receptor H₂, antagonistas del receptor H₃, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación noradrenérgica, inhibidores no selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la
10 acetilcolinesterasa y modafinil.

26.- Un método para tratar a un sujeto que sufre de o se diagnostica con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad del receptor H³ de la histamina, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de
15 Fórmula (I):



20 en donde R¹ es -alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo monocíclico saturado; m es 1 ó 2; X es N o CH; Y es N o CR^a; R^a es -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H o -CONR^bR^c; en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; y R² es -H o -Z-Ar; con la condición de que

uno de X y Y es N y uno de R^a y R² es -Z-Ar; en donde Z es O o S; y Ar es un grupo fenilo o heteroarilo monocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R³; en donde cada sustituyente R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, -Salquilo de C₁₋₄, -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: demencia, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognoscitiva, disminución cognoscitiva leve, predemencia, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de déficit de atención y trastornos del aprendizaje y de la memoria.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: disminución del aprendizaje, disminución de la memoria y pérdida de la memoria.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: insomnio, sueño perturbado, narcolepsia con o sin cataplexia asociada, cataplexia, trastornos de
5 homeostasis del sueño/despertar, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día, trastornos del ritmo circadiano, fatiga, letargia, y desfase horario.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se
10 selecciona del grupo que consiste de: apnea del sueño, cambios hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, depresión, quimioterapia y cambio de los horarios de trabajo.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se
15 selecciona del grupo que consiste de: esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos maniacos, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se
20 selecciona del grupo que consiste de: mareo, vértigo, epilepsia, migraña, inflamación neurogénica, trastornos de la alimentación, obesidad y trastornos de abuso de sustancias.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: depresión, sueño perturbado, fatiga, letargia, disminución cognoscitiva, disminución de la memoria, pérdida de la memoria, disminución del aprendizaje, trastornos de déficit de atención y trastornos de la alimentación.

35.- Un compuesto, seleccionado del grupo que consiste de:
 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-2-il]-metanona;
 [6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
 10 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona;
 (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
 15 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; y [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isobutil-piperacin-1-il)-metanona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

36.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, que comprende además topiramato.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: declinación cognoscitiva relacionada

con la edad, trastorno REM-del comportamiento, vértigo postural benigno, tinitus, trastornos del movimiento, síndrome de las piernas inquietas, trastornos relacionados con los ojos, degeneración macular y retinitis pigmentosa.

- 5 38.- Un compuesto, seleccionado del grupo que consiste de:
- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona;
- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona; [6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona;
- 10 (4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-o-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
- 15 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-m-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-p-toliloxi-piridin-3-il)-metanona; y
- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 39.- Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o un monohidrato del clorhidrato del mismo.

- 40.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
- [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-

- piperacin-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; 3-[5-(4-Isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; 3-[5-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; 3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-

- metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; [6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 5 metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 10 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; [6-(3-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-
 15 piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-
 metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-
 metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-
 piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-
 1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-
 20 il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-
 il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-
 2-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-
 piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-3-metil-

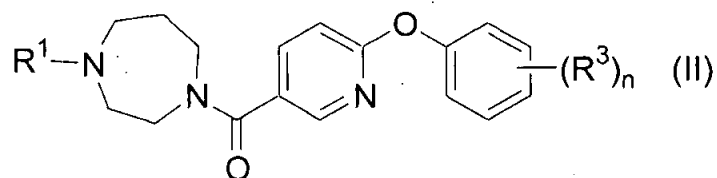
- fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; [5-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; 3-(3,4-Dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo; Amida del ácido 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-piridin-2-carboxílico; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo; 3-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo; Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-2-carboxílico; Amida del ácido 6-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(piridin-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico; [6-Aminometil-5-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona; (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [5-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [5-(3-Cloro-

- fenoxi)-piridin-2-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-
 [1,4]diazepan-1-il)-[5-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; (4-Ciclobutil-
 [1,4]diazepan-1-il)-[5-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona; [6-(2-Cloro-
 fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-
 5 piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(2-Cloro-fenoxi)-
 piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; [6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-
 il]-(4-ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona; [6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-
 ciclopentil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(2-fluoro-
 fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-piperacin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-
 10 piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-
 il)-metanona; 6-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-fenoxi-piridin-2-
 carbonitrilo; 6-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-3-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-
 2-carbonitrilo; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-
 3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-
 15 2-il]-metanona; [6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-
 1-il)-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-
 metanona; (4-Ciclopentil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-
 piridin-3-il]-metanona; (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-
 fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-
 20 piperacin-1-il)-metanona; (4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-
 3-il]-metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-
 metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
 metanona; [6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isobutil-piperacin-1-il)-metanona;

- (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(5-fenilsulfanil-piridin-2-il)-metanona;
 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona; [6-(4-
 Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona;
 5 (4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; [6-(4-
 Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona; (4-Ciclopentil-
 piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-
 metanona; (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-o-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
 10 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-m-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-p-toliloxi-piridin-3-il)-metanona; y
 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
 y monohidratos del monoclórhidrato de los mismos.

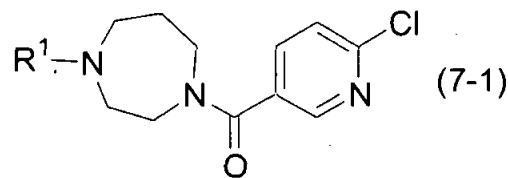
41.- Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II):

15

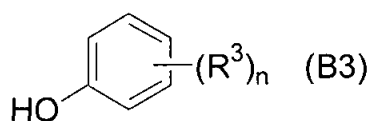


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer

20 reaccionar un compuesto de fórmula (7-1):



con un compuesto de fórmula (B3):



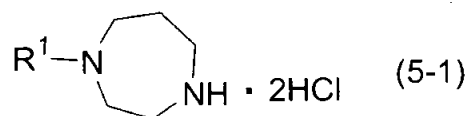
- 5 en la presencia de al menos un equivalente de una primera base, en un primer solvente orgánico, para proporcionar un compuesto de Fórmula (II); en donde R^1 es -alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo monocíclico saturado; cada sustituyente R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , -Salquilo de C_{1-4} , -CN, -CONR^dR^e y
- 10 -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C_{1-4} ; n es 0, 1, 2 ó 3; la primera base es NaOH, KOH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃; y el primer solvente orgánico es DMF, DMA, DME, DMSO o acetonitrilo o una mezcla de los mismos.

- 42.- El método de conformidad con la reivindicación 41,
- 15 caracterizado además porque la reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 100°C.

- 43.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (7-1) es (6-cloropiridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona, el compuesto de fórmula
- 20 B3 es 4-fluorofenol, la base es al menos 1.5 equivalentes de Cs₂CO₃, el solvente es DMA, y el compuesto de Fórmula (II) es (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5-1):

5

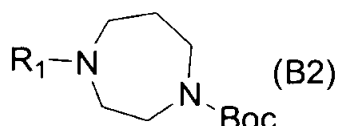


con cloruro de 6-cloronicotinilo, en la presencia de una segunda base, en un segundo solvente orgánico, para proporcionar un compuesto de fórmula (7-1); en donde la segunda base es NaOH acuoso, KOH acuoso, Et₃N o iPr₂NEt y el
10 segundo solvente orgánico es DCM, DCE, tolueno o acetato de isopropilo.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (5-1) es diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan, la segunda base es NaOH acuoso 1 N, el
15 (7-1) es (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona.

46.- El método de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula B2:

20



con un ácido, en un tercer solvente orgánico, para proporcionar una sal de amina de la fórmula (5-1); en donde el ácido es TFA o HCl; y el tercer solventes orgánico es DCM, dioxano o MeOH, o una mezcla de los mismos.

47.- El método de conformidad con la reivindicación 44,
5 caracterizado además porque el compuesto de fórmula B2 es el éster ter-butílico del ácido 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico, el ácido es HCl, el tercer solvente orgánico es dioxano y el compuesto de fórmula (5-1) es diclorhidrato de 1-ciclobutil-[1,4]diazepan.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 41,
10 caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar el ter-butylhomopiperacin-1-carboxilato con un compuesto de fórmula $R^1=O$ en la presencia de un agente reductor, en un cuarto solvente orgánico, para proporcionar un compuesto de fórmula B2; en donde el agente reductor es $NaB(OAc)_3H$ o $NaCNBH_3$; y el cuarto solvente orgánico es DCE, THF, EtOAc,
15 etanol o metanol.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 46,
caracterizado además porque $R^1=O$ es ciclobutanona, el agente reductor es al menos 1.1 equivalentes de $NaB(OAc)_3H$, el cuarto solvente orgánico es dicloroetano y el compuesto de fórmula B2 es éster ter-butílico del ácido
20 4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-carboxílico.

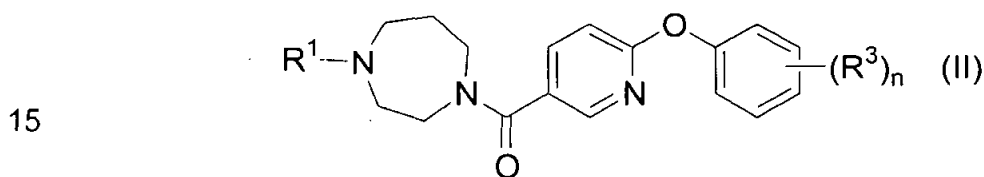
50.- El método de conformidad con la reivindicación 41,
caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con HCl en un quinto solvente orgánico, para proporcionar una sal

farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (II), en donde el quinto solvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol, EtOAc, o una mezcla de etanol/Et₂O.

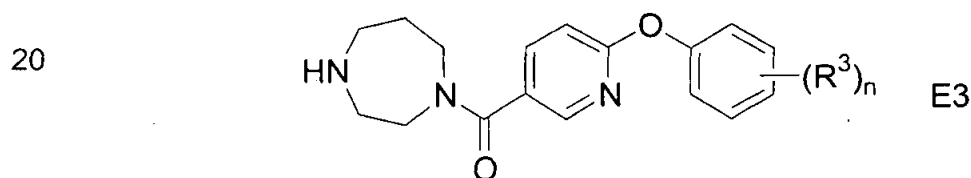
51.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque la reacción se realiza utilizando aproximadamente 0.95 equivalentes de HCl.

52.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el compuesto de Fórmula (II) es (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona, y la sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (II) es monohidrato del clorhidrato de (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

53.- Un método para hacer un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula E3:

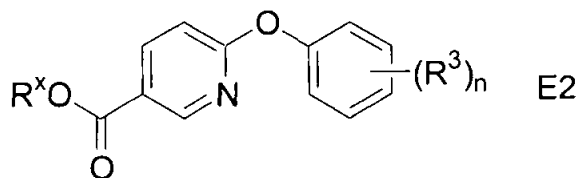


con un compuesto de fórmula $R^1=O$ en la presencia de un agente reductor, en un sexto solvente orgánico, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C , para proporcionar un compuesto de Fórmula (II); en donde R^1 es -alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo monocíclico saturado; cada
 5 sustituyente R^3 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de: halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , -Salquilo de C_{1-4} , -CN, -CONR^dR^e y -NO₂; en donde R^d y R^e son cada uno de manera independiente -H o -alquilo de C_{1-4} ; n es 0, 1, 2 ó 3; el agente reductor es NaB(OAc)₃H o NaCNBH₃; y el sexto solvente orgánico es DCE, THF, EtOAc,
 10 etanol o metanol.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque el compuesto de fórmula E3 es (1,4-diazepan-1-il)-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)metanona, $R^1=O$ es ciclobutanona, el agente reductor es NaB(OAc)₃H, el sexto solvente orgánico es EtOAc, y el compuesto
 15 de Fórmula (II) es (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula E2:

20



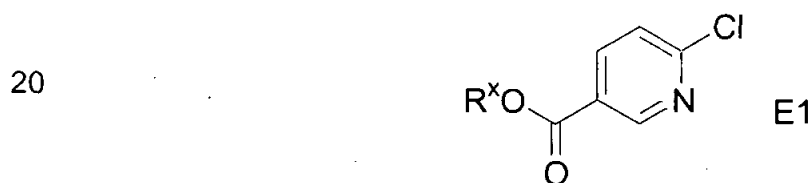
con homopiperacina en la presencia de un reactivo organometálico, en un solvente orgánico aprótico, a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, para proporcionar un compuesto de fórmula E3; en donde R^x es metilo o etilo.

5 56.- El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque el reactivo organometálico es R^yMgBr, R^yMgCl, o R^yLi, en donde R^y es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o hexilo.

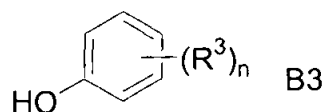
57.- El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico es THF, Et₂O,
10 MTBE o 2-metil-THF.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque el compuesto de fórmula E2 es 6-(4-fluorofenoxi)nicotinato de etilo, el reactivo organometálico es hexillitio, el solvente orgánico aprótico es THF, y el compuesto de fórmula E3 es
15 [1,4]diazepan-1-il-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

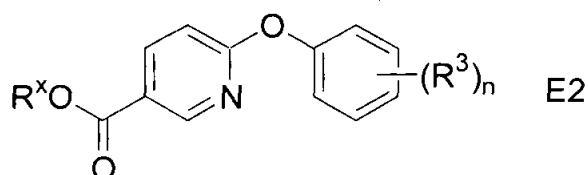
59.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula E1:



con un compuesto de fórmula B3:



en la presencia de una base, en un solvente orgánico aprótico polar, a una
 5 temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y
 aproximadamente 80°C, para proporcionar un compuesto de fórmula E2:



10

en donde R^x es metilo o etilo; y la base es Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaOH o KOH.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 59,
 caracterizado además porque el solvente orgánico aprótico polar es DMF,
 DMA, DMSO o acetonitrilo.

15

61.- El método de conformidad con la reivindicación 59,
 caracterizado además porque el compuesto de fórmula E1 es 6-cloronicotinato
 de etilo, el compuesto de fórmula B3 es 4-fluorofenol, la base es Cs₂CO₃, el
 solvente orgánico aprótico polar es DMF, y el compuesto de fórmula E2 es
 6-(4-fluorofenoxi)nicotinato de etilo.

20

62.- El método de conformidad con la reivindicación 53,
 caracterizado además porque comprende: a) diluir una solución del
 compuesto de Fórmula (II) en EtOAc con etanol; y b) tratar la solución

resultante con HCl acuoso concentrado para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula (II).

63.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque se forma el monohidrato del clorhidrato.

5 64.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la solución del compuesto de Fórmula (II) en EtOAc se obtiene de la reacción de un compuesto de fórmula E3 con un compuesto de fórmula $R^1=O$.

10 65.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque el compuesto de Fórmula (II) es (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

15 66.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (II) es el monohidrato del clorhidrato de la (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.018.193 MT/FOP 20070401/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2678WOPCT
I	Title of invention	SUBSTITUTED PYRIDYL AMIDE COMPOUNDS AS MODULATORS OF THE HISTAMINE H3 RECEPTOR
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jkentoff@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	KEITH, John M.
III-1-5	Address	16724 Alondra Drive San Diego, California 92128 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LETAVIC, Michael A.
III-2-5	Address	4379 Mistral Place San Diego, California 92130 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LY, Kiev S.
III-3-5	Address	7924 Avenida Navidad, #124 San Diego, California 92122 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha S.
III-4-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-4-6	State of nationality	IN
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MILLS, John E.
III-5-5	Address	643 Sourwood Drive Hatfield, Pennsylvania 19440 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	PANDIT, Chennagiri R.
III-6-5	Address	12894 Amaranth Street San Diego, California 92129 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	VILLANI, Frank J.
III-7-5	Address	2 Pinewood Lane Perkasie, Pennsylvania 18944 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	ZHONG, Hua
III-8-5	Address	1625 Holly Hill Lane Maple Glen, Pennsylvania 19002 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Phillip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph S. (33,189)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	30 May 2006 (30.05.2006)
VI-1-2	Number	60/803,407
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	22 August 2006 (22.08.2006)
VI-2-2	Number	60/823,108
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-4	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	88	-
IX-3	Claims	24	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	119	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Joseph S. Kentoffio/
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143422 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

ZHONG, Hua [US/US]; 1625 Holly Hill Lane, Maple
Glen, Pennsylvania 19002 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/069723

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US).

(22) International Filing Date: 25 May 2007 (25.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/803,407 30 May 2006 (30.05.2006) US
60/823,108 22 August 2006 (22.08.2006) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEITH, John M.
[US/US]; 16724 Alondra Drive, San Diego, California
92128 (US). LETAVIC, Michael A. [US/US]; 4379
Mistral Place, San Diego, California 92130 (US). LY, Kiev
S. [US/US]; 7924 Avenida Navidad, #124, San Diego,
California 92122 (US). MANI, Neelakandha S. [IN/US];
13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129
(US). MILLS, John E. [US/US]; 643 Sourwood Drive,
Hatfield, Pennsylvania 19440 (US). PANDIT, Chenna-
giri R. [US/US]; 12894 Amaranth Street, San Diego,
California 92129 (US). VILLANI, Frank J. [US/US];
2 Pinewood Lane, Perkasio, Pennsylvania 18944 (US).

(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, MT, 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:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that 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: SUBSTITUTED PYRIDYL AMIDE COMPOUNDS AS MODULATORS OF THE HISTAMINE H3 RECEPTOR

(57) Abstract: Certain substituted pyridyl amide compounds are histamine H3 receptor modulators useful in the treatment of his-
tamine H3 receptor-mediated diseases.

WO 2007/143422 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143422 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

ZHONG, Hua [US/US]; 1625 Holly Hill Lane, Maple Glen, Pennsylvania 19002 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/069723

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(22) International Filing Date: 25 May 2007 (25.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/803,407 30 May 2006 (30.05.2006) US
60/823,108 22 August 2006 (22.08.2006) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEITH, John M. [US/US]; 16724 Alondra Drive, San Diego, California 92128 (US). LETAVIC, Michael A. [US/US]; 4379 Mistral Place, San Diego, California 92130 (US). LY, Kiev S. [US/US]; 7924 Avenida Navidad, #124, San Diego, California 92122 (US). MANI, Neelakandha S. [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129 (US). MILLS, John E. [US/US]; 643 Sourwood Drive, Hatfield, Pennsylvania 19440 (US). PANDIT, Chennagiri R. [US/US]; 12894 Amaranth Street, San Diego, California 92129 (US). VILLANI, Frank J. [US/US]; 2 Pinewood Lane, Perkasic, Pennsylvania 18944 (US).

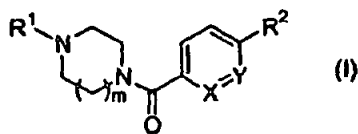
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
7 February 2008

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIDYL AMIDE COMPOUNDS AS MODULATORS OF THE HISTAMINE H3 RECEPTOR



(57) Abstract: Pyridylamide compounds of Formula: (I); wherein R¹ is -C₁₋₄alkyl or saturated monocyclic cycloalkyl; m is 1 or 2; X is N or CH; Y is N or CR^b; R^b is -H, -Z-Ar, -CH₂NR^bR^c, -CN, -CO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂H, or -CONR^bR^c; where R^b and R^c are each independently -H or -C₁₋₄alkyl; and R² is -H or -Z-Ar; with the proviso that one of X and Y is N and one of R^b and R^c is -Z-Ar; where Z is O or S; and Ar is a phenyl or monocyclic heteroaryl group unsubstituted or substituted with one, two, or three R³ substituents; where each R³ substituent is independently selected from the group consisting of: halo, -C₁₋₄alkyl, -OH, -OC₁₋₄alkyl, -SC₁₋₄alkyl, -CN, -CONR^dR^e, and -NO₂; where R^d and R^e are each independently -H or -C₁₋₄alkyl; are histamine H₃ receptor modulators useful in the treatment of histamine H₃ receptor-mediated diseases.

WO 2007/143422 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/069723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/81 A61K31/44 A61P25/00

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

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, 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	WO 2005/040144 A (GLAXO GROUP LTD) 6 May 2005 (2005-05-06) page 1, line 1 - page 5, line 11; page 7, line 23 - page 9, line 14; examples E5, E33	1, 18-21, 23-34, 37
A	WO 03/004480 A (NOVO NORDISK A/S ET AL) 16 January 2003 (2003-01-16) page 6, line 16 - page 12, line 18; page 33, line 31 - page 38, line 22; page 107, compound 306	1, 23-34, 37
A	WO 03/066604 A (NOVO NORDISK A/S ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) page 2, line 17 - page 10, line 3; page 39, line 6 - page 47, line 19; examples 20, 23, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 118, 120, 124	1, 23-34, 37
	-/--	

☒ 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.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2007

Date of mailing of the international search report

06/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, Leen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/069723

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 488 474 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ BV) 3 June 1992 (1992-06-03) page 2, line 23 - page 5, line 16; example 28 -----	1,41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/069723

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

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

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

Although claims 26-34 and 37 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/069723

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005040144	A	06-05-2005	EP 1675838 A1 JP 2007508346 T	05-07-2006 05-04-2007
WO 03004480	A	16-01-2003	AU 2002344951 A1 EP 1421071 A2 JP 2005502623 T	21-01-2003 26-05-2004 27-01-2005
WO 03066604	A	14-08-2003	AU 2003203148 A1 BR 0307429 A CA 2474214 A1 CN 1628109 A EP 1474401 A2 JP 2005533747 T MX PA04007612 A	02-09-2003 28-12-2004 14-08-2003 15-06-2005 10-11-2004 10-11-2005 10-11-2004
EP 0488474	A	03-06-1992	AT 216364 T AU 646701 B2 AU 8816791 A BR 9105132 A CA 2056191 A1 CN 1061776 A CS 9103589 A3 DE 69132989 D1 DE 69132989 T2 HU 59562 A2 JP 3157234 B2 JP 4290805 A PH 30789 A PL 165510 B1 RO 110486 B1 SG 47572 A1 SK 280925 B6 RU 2037486 C1 TR 25360 A US 5384305 A ZA 9109320 A	15-05-2002 03-03-1994 28-01-1993 21-07-1992 29-05-1992 10-06-1992 12-08-1992 23-05-2002 29-08-2002 29-06-1992 16-04-2001 15-10-1992 17-10-1997 30-12-1994 30-01-1996 17-04-1998 12-09-2000 19-06-1995 01-03-1993 24-01-1995 26-08-1992

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-129204

Fecha: 04 de Diciembre de 2.008

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado: 202030

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129204- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 14:53:52 Dep: 2020 NULCREACION
 Hoja: 11 PATENTLIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 183

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neva Cortes
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

185

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

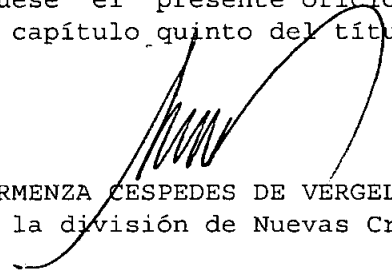
REFERENCIA	Radicación No.	8 129204
	Solicitud internacional	PCT/US2007/069723
	Fecha inicio fase nacional	30/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0604

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

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

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

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



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ENE. 2009
adpall