



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 523**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/423** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04751135 .7**

96 Fecha de presentación : **03.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1620434**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54

Título: **Aminas bicíclicas fusionadas sustituidas como ligandos del receptor de histamina-3.**

30

Prioridad: **07.05.2003 US 431152**  
**25.09.2003 US 670629**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.06.2011**

73

Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**  
**Chad 0377/Ap6A-1 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, Illinois 60064-3500, US**

72

Inventor/es: **Cowart, Marlon, D.;**  
**Ku, Yin-Yin;**  
**Chang, Sou-Jen;**  
**Fernando, Dilinie, P.;**  
**Grieme, Timothy, A. y**  
**Altenbach, Robert, A.**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 523 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Aminas Bicíclicas Fusionadas Sustituidas como Ligandos del Receptor de Histamina-3

5 La invención se refiere a compuestos amínicos bicíclicos fusionados sustituidos, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos de tratamiento de afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones.

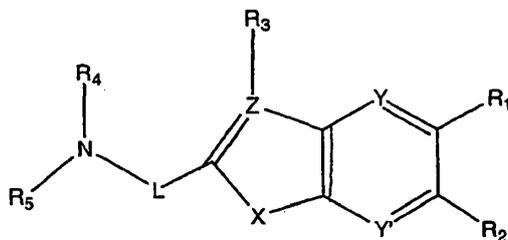
10 Histamina es un modulador de la actividad neuronal bien conocido. En las publicaciones se ha informado de al menos cuatro tipos de receptores de histamina, referidos por lo general como histamina-1, histamina-2, histamina-3, y histamina-4. Se cree que la clase de receptor de histamina conocida como receptores de histamina-3 juega un papel en la neurotransmisión en el sistema nervioso central.

15 El receptor de histamina-3 (H<sub>3</sub>) fue caracterizado farmacológicamente en primer lugar en las terminaciones nerviosas histaminérgicas (Nature, 302:832-837 (1983)), donde regula la liberación de neurotransmisores tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, particularmente los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal. Se cree que los receptores H<sub>3</sub> están dispuestos presinápticamente en las terminaciones nerviosas histaminérgicas, y también sobre neuronas que poseen otra actividad, tal como actividad adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica, y dopaminérgica. La existencia de los receptores H<sub>3</sub> se ha confirmado por el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor H<sub>3</sub> ((Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of H3 Receptor: a Target for New Drugs," Elsevier (1998)).

25 La actividad en los receptores H<sub>3</sub> se puede modificar o regular mediante la administración de ligandos del receptor H<sub>3</sub>. Los ligandos pueden exhibir propiedades antagónicas, agonísticas, agonísticas parciales, o agonísticas inversas. Por ejemplo, los receptores H<sub>3</sub> han sido vinculados a afecciones y trastornos relacionados con los procesos de memoria y cognición, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y la regulación del azúcar en sangre, entre otras actividades sistémicas. Aunque pueden existir varias clases de compuestos que demuestran que existe actividad moduladora del receptor H<sub>3</sub>, sería beneficioso proporcionar compuestos adicionales que demuestren actividad en los receptores H<sub>3</sub> que puedan ser incorporados a las composiciones farmacéuticas útiles para métodos terapéuticos.

## Compendio de la invención

35 La invención está dirigida a aminas sustituidas y, más concretamente, a aminas bicíclicas fusionadas sustituidas. Los compuestos de la invención tienen la fórmula:



(I)

o una sal, éster, amida, o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es O, S, NH, o N(alquilo);

40 Y, e Y' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CH, CF, y N;

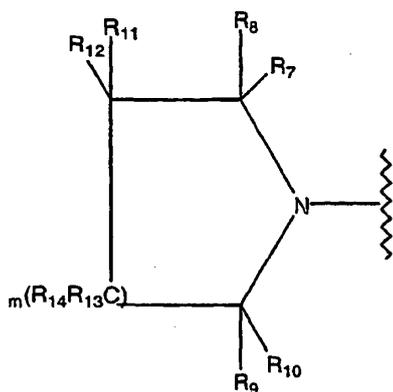
Z es N;

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heterociclo;

el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, halo, ciano, y tioalcoxi;

R<sub>3</sub> está ausente.

45 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos cada uno forman un anillo no aromático de estructura (a):



$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, fluoroalquilo, y alquilo; o uno del par  $R_7$  y  $R_8$  o el par  $R_9$  y  $R_{10}$  se toman juntos para formar un anillo C3-C6, donde 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S remplazan a un átomo de carbono en el anillo;

5  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, y flúor;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y flúor; L es  $-[C(R_{15})(R_{16})]_n-$ ;

10  $R_{15}$  y  $R_{16}$  en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, y flúor;

m es un número entero de 0-3; y

n es un número entero de 2-3,

15 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor  $H_3$ .

20 Otro aspecto más de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la modulación del receptor  $H_3$  en mamíferos, que son las afecciones y los trastornos relacionados con los procesos de memoria y cognición, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y el peso corporal, que se seleccionan del grupo que consiste en infarto de miocardio agudo, enfermedad de Alzheimer, asma, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, carcinoma cutáneo, abuso de fármacos, diabetes, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, trastornos gastrointestinales, inflamación, síndrome de resistencia a la insulina, desfase horario, carcinoma de tiroides medular, melanoma, enfermedad de Meniere, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurógena, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, enfermedad de Parkinson, síndrome del ovario poliquístico, esquizofrenia, convulsiones, choque séptico, Síndrome X, Síndrome de Tourette, vértigo, y insomnio.

30 Los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, y los compuestos para su uso para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria.

### 35 Descripción detallada de la invención

#### Definición de términos

40 Se pretende que algunos términos utilizados en la memoria hagan referencia a las siguientes definiciones, como se detalla a continuación.

45 El término "acilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de acilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y t-oxopentilo.

El término "aciloxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo acilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no están limitados a, acetiloxi, propioniloxi, y isobutiriloxi.

5 El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

10 El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

15 El término "alcoxialcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

20 El término "alcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

25 El término "alcoxicarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

30 El término "alcoxiimino" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo imino, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no están limitados a, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.

35 El término "alcoxisulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo, y propoxisulfonilo.

40 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

45 El término "alquilsulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

50 El término "alquínilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada grupo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquínilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

55 El término "amido" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

60 El término "amino" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -NH<sub>2</sub>.

El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo y naftilo.

Los grupos arilo de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi,  $-NR_A R_B$ , y  $(NR_A R_B)$ sulfonilo.

El término "carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-C(O)-$ .

El término "carboxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-CO_2H$ , que puede estar protegido en forma de un grupo éster  $-CO_2$ -alquilo.

El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-CN$ .

El término "cicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Los grupos cicloalquilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alquilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, tioalcoxi, y  $-NR_A R_B$ .

El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "etilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-O(CH_2)_2O-$  donde los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono que forma un anillo de cinco miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes que forman un anillo de seis miembros.

El término "flúor" según se utiliza en la presente memoria significa  $-F$ .

El término "fluoroalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo flúor, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "formilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-C(O)H$ .

El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  o  $-F$ .

El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo," según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un anillo de 5 o 6 miembros aromático donde 1, 2, 3, o 4 heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Heteroarilo también hace referencia a anillos bicíclicos fusionados aromáticos de diez, once y doce miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Los ejemplos de tales anillos incluyen, pero no están limitados a, un anillo donde un carbono se reemplaza por un átomo de O o S; uno, dos, o tres átomos de N dispuestos de una manera adecuada para proporcionar un anillo aromático, o un anillo donde dos átomos de carbono en el anillo son reemplazados por un átomo de O o S y un átomo de N. Los grupos heteroarilo están conectados al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, isoquinolilo, indolilo, indolizin-2-ilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, quinolilo, y 2-oxo-1 H-piridin-1-ilo.

Los grupos heteroarilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alqueno, alcoxí, alcoxialcoxí, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxí, haloalquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxí,  $-NR_A R_B$ , y  $(NR_A R_B)$ sulfonilo.

El término "heterociclo," según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los anillos que contienen al menos cuatro miembros pueden ser saturados o insaturados. Por ejemplo, el anillo de cuatro y cinco miembros tiene cero o un enlaces dobles. El anillo de seis miembros tiene cero, uno, o dos enlaces dobles. Los anillos de siete y ocho miembros tienen cero, uno, dos, o tres enlaces dobles. Los grupos heterocíclicos de la invención pueden estar anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no están limitados a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, y tiomorfolinilo. Los ejemplos representativos de los heterociclos que no contienen nitrógeno incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofurilo y tetrahidropiranilo. Los heterociclos comprenden por lo general un anillo no aromático, adecuado para un anillo representado por la fórmula (a) en las reivindicaciones, como se describe a ese respecto.

Los heterociclos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alqueno, alcoxí, alcoxialcoxí, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxí, haloalquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tioalcoxí,  $-NR_A R_B$ , y  $(NR_A R_B)$ sulfonilo.

El término "hidroxí" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxí, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "grupo protector de hidroxí" significa un sustituyente que protege grupos hidroxilo de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de los grupos protectores de hidroxí incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, metilacetil, bencilidenacetil de acetónido, ortoésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos, y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxí son anclados a los grupos hidroxí mediante reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxí con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado entre un haluro de alquilo, triflato de alquilo, haluro de trialquilsililo, triflato de trialquilsililo, triflato de arildialquilsililo, o un cloroformiato de alquilo,  $CH_2I_2$ , o un éster dihaloboronato, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo, o carbonato de dimetilo. También se pueden anclar un grupo protector a un grupo hidroxí mediante reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxí con un ácido y un alquilacetil.

El término "mercapto" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SH.

El término "metilendioxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-OCH_2O-$  donde los átomos de oxígeno de metilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes.

El término " $-NR_A R_B$ " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos,  $R_A$  y  $R_B$ , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno.  $R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo y formilo. Los ejemplos representativos de  $-NR_A R_B$  incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término " $(NR_A R_B)$ sulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-NR_A R_B$ , como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de  $(NR_A R_B)$ sulfonilo incluyen, pero no están limitados a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "sulfonilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-S(O)_2-$ .

El término "tioalcoxí" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxí incluyen, pero no están limitados a, metiltio, etiltio, y propiltio.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "antagonista" abarca y describe los compuestos que previenen la activación del receptor por un agonista del receptor H<sub>3</sub> solo, tal como la histamina, y también abarca los compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no solo evitan la activación del receptor por un agonista del receptor H<sub>3</sub>, tal como la histamina, sino que inhiben la actividad intrínseca del receptor.

### Compuestos de la Invención

Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula general (I) como se ha descrito antes.

Por lo general, uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona entre arilo y heteroarilo y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, halo, ciano, y tioalcoxi, independientemente de los sustituyentes en las otras posiciones definidas. Preferiblemente, R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo y, más concretamente, R<sub>1</sub> es heteroarilo. Los ejemplos de los sustituyentes específicos para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> de los que se selecciona cada uno independientemente incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, nicotinilo, fenilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurilo, y tetrahidropiranilo, benzotienilo, isoquinolilo, indolilo, indolizin-2-ilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, quinolilo, y 2-oxo-1H-piridin-1-ilo. Más concretamente, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser fenilo sustituido, fenilo insustituido, piridina sustituida, y piridina insustituida. Los grupos para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, y particularmente R<sub>1</sub>, incluyen pero no están limitados a, cianofenilo, clorofenilo, fluorofenilo, nicotinilo, piridinilo, y quinolilo.

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo. Más específicamente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden seleccionar independientemente entre metilo, etilo, y isopropilo. Asimismo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos cada uno para formar un anillo no aromático de estructura (a), mostrado antes en el Compendio de la Invención. Preferiblemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos cada uno forman un anillo no aromático de 4 a 7 miembros representado por la fórmula (a). Más particularmente, se prefiere que el anillo no aromático de 4 a 7 miembros se seleccione del grupo que consiste en azepanilo, pirrolidinilo, y piperidinilo. Los ejemplos más específicos son aquellos en los que el anillo no aromático de 4 a 7 miembros se selecciona del grupo que consiste en metilpirrolidinilo, etilpirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, isopropilpirrolidinilo, isobutilpirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, y fluorometilpirrolidinilo.

Los sustituyentes R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, fluoroalquilo, y alquilo. Una realización concreta contemplada incluye aquella donde al menos un sustituyente representado por R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halo, fluoroalquilo, y hidroxialquilo. Alternativamente, uno del par R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> o del par R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se toman juntos para formar un anillo C3-C6, donde 0,1, o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S replazan a un átomo de carbono en el anillo.

Otra realización incluye al menos un sustituyente representado por R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> que es hidroxialquilo, fluoroalquilo, o alquilo.

Otra realización más incluye un sustituyente representado por R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> que es metilo, etilo, fluorometilo, o hidroximetilo.

Otra realización más incluye un sustituyente representado por R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> que es alquilo y los otros tres sustituyentes son hidrógeno.

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, y flúor, con independencia de los sustituyentes de las otras posiciones.

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y flúor, con independencia de los sustituyentes de las otras posiciones. Para un ejemplo más concreto, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

Una realización específica contemplada incluye aquella donde R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, y R<sub>14</sub> son cada uno hidrógeno.

L es un grupo de fórmula  $-(C(R_{15})(R_{16}))_n-$ . Más concretamente, L se puede seleccionar del grupo que consiste en  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi,

y flúor. Preferiblemente, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno hidrógeno.

La variable "m" representa un número de 0 a 3, Preferiblemente, el número entero es 0, 1, o 2,

5 La variable "n" es un número entero de 2 a 3, Preferiblemente, el número entero es 2,

X es O, S, -NH-, o -N(alquilo)-.

Y e Y' son cada uno independientemente CH, CF, o N.

10

Z es C o N, siempre que cuando X es O o S, Z es N. Asimismo, cuando Z es N, R<sub>3</sub> está ausente.

Las realizaciones específicas contempladas incluyen, pero no están limitados a, los compuestos de fórmula (I), como se ha definido, donde:

15

X es O y Z es N;

X es -NH- o -N(alquilo)- y Z es C;

X es -NH- o -N(alquilo)- y Z es N; y

X es S y Z es N.

20 Además, los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellos en los que R<sub>1</sub> es heteroarilo; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno; L es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; m es 1; y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo de pirrolidinilo de fórmula (a), donde uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> es metilo y los tres sustituyentes restantes son hidrógeno, particularmente donde X es O o S y Z es N.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a:

25

4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo;

3-{2-[2-(2-(R)-Metil)-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-p-tolil-benzotiazol;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-m-tolil-benzotiazol;

5-(4-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

30

5-(3-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

5-(4-Etil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

Dimetil-(4-[2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il]-fenil)-amina;

5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

35

5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-nicotinonitrilo;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-3-il-benzotiazol;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-4-il-benzotiazol;

6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

6-(3-Cloro-piridin-4-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

6-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

40

2-Metil-2'-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-[5,6']bibenzotiazolilo;

3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-quinolina;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-pirimidin-5-il-benzotiazol;

6-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-nicotinonitrilo;

45

6-(1-Metil-1H-indol-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

50

4-{2-[2-(2-(S)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(3-(R)-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(R),5-(R)-Dimetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-Piperidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

55

4-{2-[2-(2-(R)-metil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(S)-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-Azepan-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

4-[2-(2-Dietilamino-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

4-{2-[2-(Isopropil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

60

4-{2-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-Hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-(2-{2-[2-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

- 4-{2-[2-(2-(R)-Metil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-{2-[2-(2-(S)-Fluorometil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-[2-(2-Azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 5 4-(2-{2-[cis-2,6-dimetil-piperidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-(2-{2-[1,4,5,6-tetrahidropirimidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-(2-{2-[etil-isopropil-amino]-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-{2-[2-(2-(2-metil-propil)-pirrolidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;  
 4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzonitrilo;  
 10 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-5-piridín-3-il-1H-benzimidazol;  
 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 1-(4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzonitrilo;  
 1-(3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 15 5-(3-Metoxi-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-Furan-2-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(2,6-Difluoro-piridín-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(6-Metoxi-piridín-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(4-Metanosulfonil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 20 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidín-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(5-Metoxi-piridín-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(2,6-Dimetil-piridín-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 Éster metílico de ácido 4-(2-[2-(2-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il)-benzoico;  
 25 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1 H-benzimidazol;  
 5-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1 H-benzimidazol;  
 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-5-pirimidín-5-il-1 H-benzimidazol;  
 8-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-quinolina;  
 Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1 H-benzimidazol-5-il}-fenil)-amina; y  
 30 5-(6-Fluoro-piridín-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1 H-benzimidazol; o una de sus sales, ésteres, amidas, y  
 profármacos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de estereoisómeros donde, están presentes centros  
 35 asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes en  
 torno al átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" utilizados en la presente memoria son configuraciones como  
 las definidas por la IUPAC en las Recomendaciones de 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure  
 Appl. Chem., 1976, 45: 13-30, La invención contempla diferentes estereoisómeros y sus mezclas y se incluyen  
 específicamente en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen los enantiómeros y los  
 40 diastereómeros, y las mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los  
 compuestos de la invención se pueden preparar sintéticamente a partir de sustancias de partida asequibles  
 comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas  
 seguida de resolución bien conocida por los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución se  
 ilustran mediante (1) la agregación de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, la separación de la  
 45 mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y la liberación opcional del producto  
 ópticamente puro del agente auxiliar como describen Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, en "Vogel's Textbook de  
 Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific y Technical, Essex CM20 2JE, England, o (2) la  
 separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) los métodos de  
 recristalización fraccionada.

## 50 Métodos para Preparar los Compuestos de la Invención

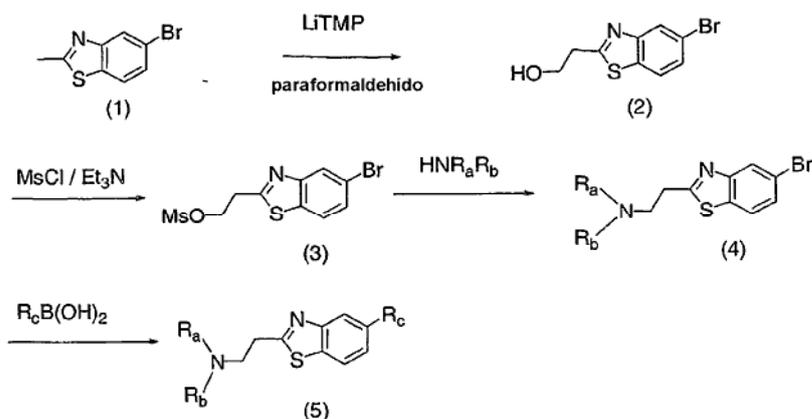
Los compuestos de la invención se pueden entender mejor en relación con los siguientes esquemas y métodos  
 sintéticos. Tal descripción ilustra un medio por el cual se pueden preparar los compuestos.

55 Según se utiliza en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, se pretende que ciertas abreviaturas tengan  
 los siguientes significados: Ac para acetilo; AcOH para ácido acético; atm para atmósferas; BINAP para 2,2'-  
 bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo; Boc para butiloxycarbonilo; Bu para butilo; Cy para ciclohexilo; Cy<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub> para 2-  
 diciclohexilfosfino(bifenilo); dba para dibencilidinoacetona; DCM para diclorometano; DMAP para 4-(N,N-  
 dimetilamino)piridina; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; dppf para 1,1'-  
 60 bis(difenilfosfino)ferroceno; Et para etilo; EtOH para etanol; EtOAc para acetato de etilo; HPLC para cromatografía  
 líquida de alta presión; i-Pr<sub>2</sub>NH para isopropilamina; IPA para alcohol isopropílico; IPAC o IPAc para acetato de  
 isopropilo; LiTMP y LTMP para 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio; LDA para diisopropilamiduro de litio; NBS para N-  
 bromosuccinimida; NIS para N-yodosuccinimida; NMP para N-metil-2-pirrolidona; Me para metilo; MeOH para  
 metanol; Ms para metanosulfonilo; MTBE para terc-butilmetiléter; Pd para paladio; Ph para fenilo; Ph<sub>3</sub>P para

trifenilfosfina; Ra Ni/C para níquel Raney sobre carbono; tBu para terc-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; TMP para 2,2,6',6'-tetrametilpiperidina; y Ts para p-MePhS(O)<sub>2</sub>-.

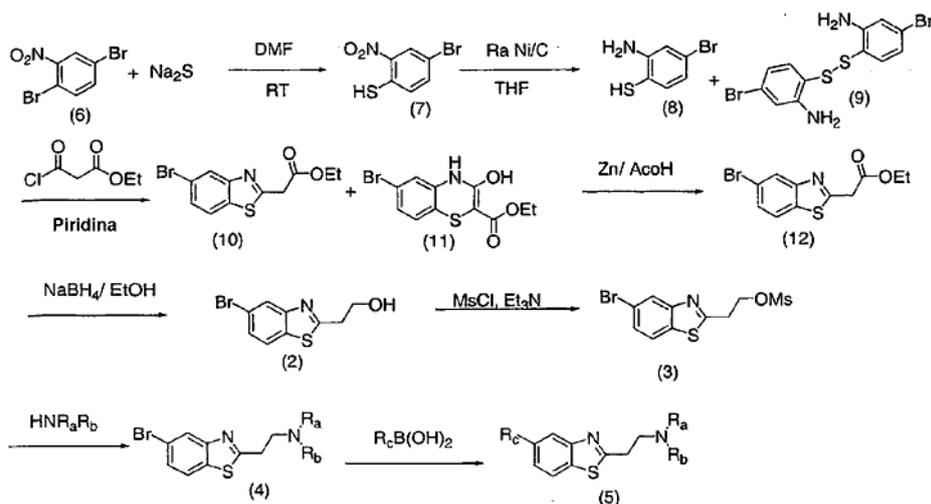
Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran en, pero no están limitados a, los Esquemas 1-6,

### Esquema 1



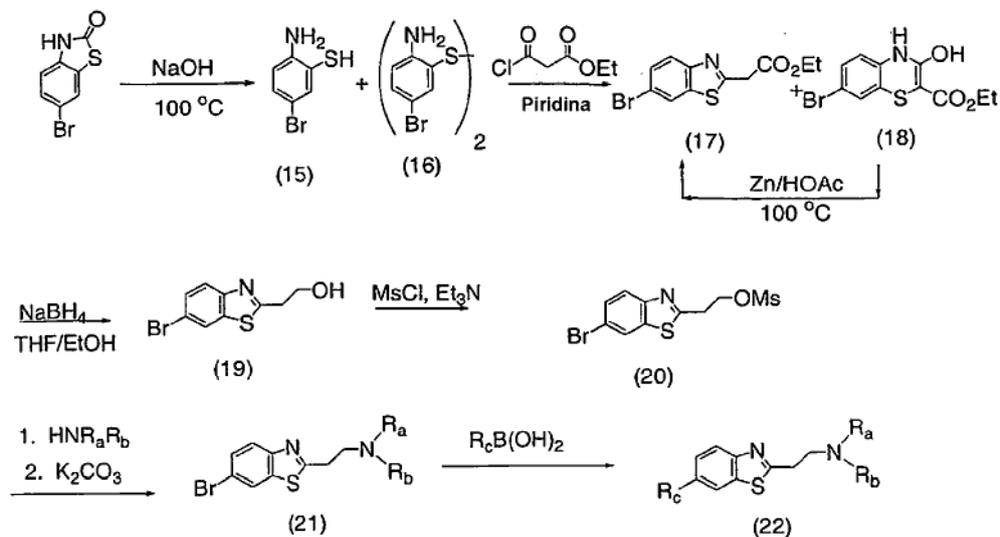
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (5) se pueden preparar a partir de 5-bromo-2-metil-benzotiazol (1). El 5-bromo-2-metil-benzotiazol (1), Chemical Abstracts número 63837-11-6, se trata con tetrametilpiperiduro de litio seguido de paraformaldehído para proporcionar 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (2). El grupo hidroxilo de (2) se activa mediante tratamiento con cloruro de mesilo, preferiblemente en presencia de una base, para proporcionar el éster 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etílico de ácido metanosulfónico correspondiente (3). Se proporciona una amina de fórmula HNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, donde -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> corresponde a los grupos definidos para -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> en la memoria, para proporcionar un compuesto de fórmula (4). El compuesto (4) experimenta una reacción de acoplamiento de Suzuki, donde R<sub>c</sub>B(OH)<sub>2</sub> representa un ácido borónico donde R<sub>c</sub> es arilo o heteroarilo, para proporcionar el compuesto (5).

### Esquema 2



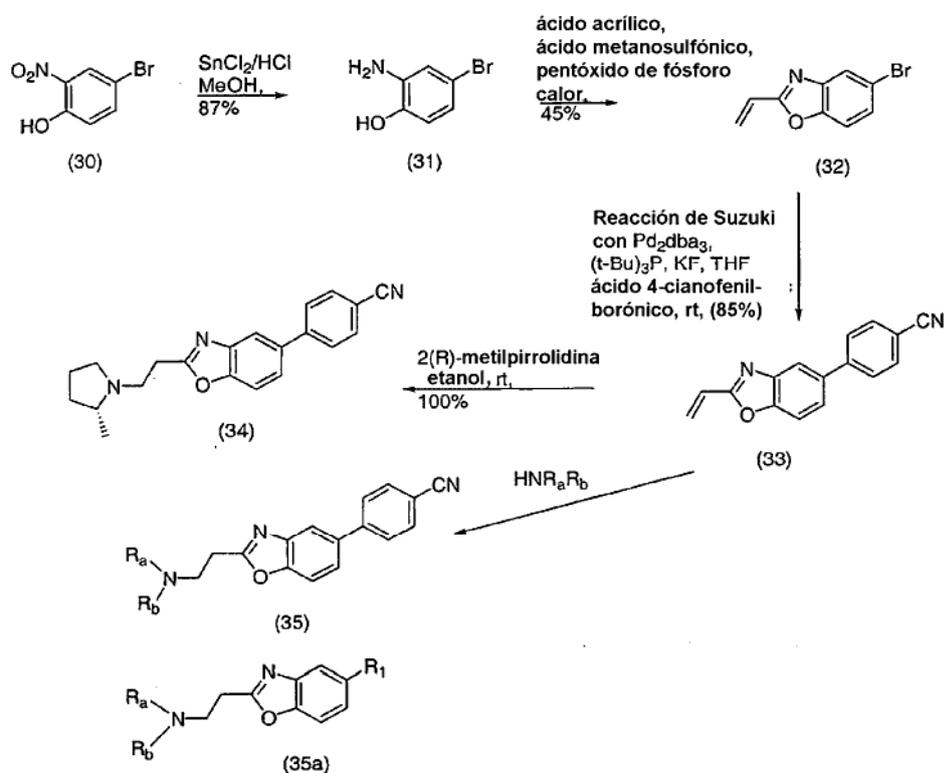
Los compuestos de fórmula (5) también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2, como se ha mostrado antes. El 1,4-dibromo-2-nitro-benceno (6), Chemical Abstracts número 3460-18-2, se trata con Na<sub>2</sub>S para proporcionar 4-bromo-2-nitrobenzenotiol (7), que se trata con níquel Raney para proporcionar 2-amino-4-bromo-benzenotiol (8) y un dímero del mismo (9). La mezcla se convierte en éster etílico de ácido 6-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico (11) con una impureza (10). La reacción de cinc con la mezcla proporciona éster etílico de ácido (5-bromo-benzotiazol-2-il)-acético (12), que se reduce con NaBH<sub>4</sub> para proporcionar 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (2). El 2-(5-Bromo-benzotiazol-2-il)-etanol se trata como se ha descrito antes en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de fórmula (5).

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (22) se pueden preparar a partir de 6-bromobenzotiazolona como se ha mostrado en el Esquema 3, La 6-bromobenzotiazolona se calienta en presencia de la base NaOH para proporcionar una mezcla de 2-amino-5-bromotiofenol (15) y su disulfuro (16). La mezcla se trata con éster etílico de ácido clorocarbonil-acético para proporcionar éster etílico de ácido 6-bromo-benzotiazol-2-il-acético (17) y éster etílico de ácido 7-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico (18), que puede experimentar transposición mediante tratamiento con cinc y acetato de etilo para proporcionar el compuesto (17). El compuesto (17) se reduce con NaBH<sub>4</sub> para proporcionar 2-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (19). El compuesto (19) se trata con cloruro de mesilo en presencia de trietilamina para proporcionar el éster 2-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-etílico de ácido metanosulfónico correspondiente (20), que se trata con una amina de fórmula HNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, donde cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se define como para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para proporcionar los compuestos de fórmula (21). Los compuestos de fórmula (21) se pueden tratar con un ácido borónico, donde R<sub>c</sub> es arilo o heteroarilo, para proporcionar los compuestos de fórmula (22).

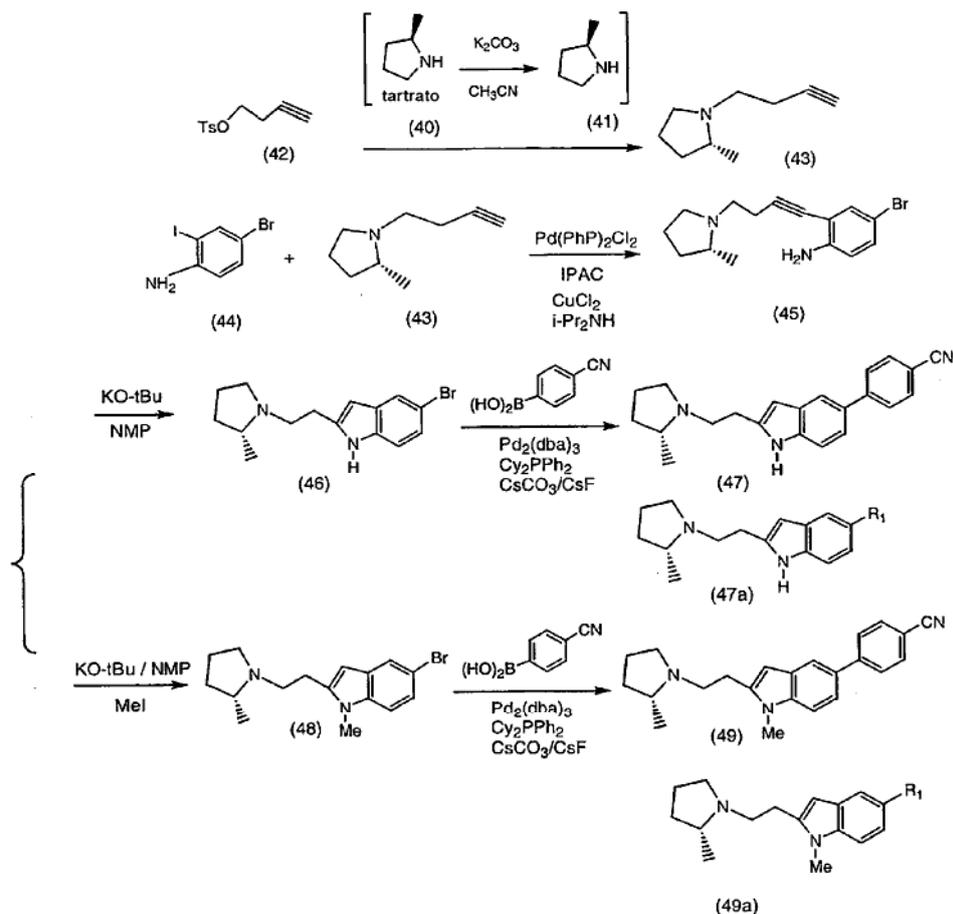
## Esquema 4



5 Los compuestos de fórmula (35) se pueden preparar a partir de 4-bromo-2-nitro-fenol como se ha mostrado en el Esquema 4, antes. El 4-bromo-2-nitro-fenol (30) se reduce a 2-amino-4-bromo-fenol de acuerdo con los métodos descritos por Nugiel, et al., en Journal de Medicinal Chemistry 40:1465-1474 (1997) para proporcionar el 2-amino-4-bromo-fenol (31). La mezcla se calienta con ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo, seguido de ácido acrílico, para proporcionar 5-bromo-2-vinil-benzoxazol (32), que experimenta una reacción de Suzuki utilizando ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar un 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo (33). El compuesto (33) se puede tratar con una amina  $\text{HNR}_a\text{R}_b$ , donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se definen como para  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  para dar los compuestos de fórmula (35). Más particularmente, la amina puede ser la 2(R)-metilpirrolidina, que proporciona 4-[2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo (34). Además, el ácido 4-cianofenilborónico se puede sustituir por otros ácidos borónicos de fórmula  $\text{R}_c\text{B}(\text{OH})_2$ , donde  $\text{R}_c$  es arilo, heterociclo, o heteroarilo, para dar los compuestos de estructura general (35a) donde  $\text{R}_1$  es arilo, heterociclo, o heteroarilo.

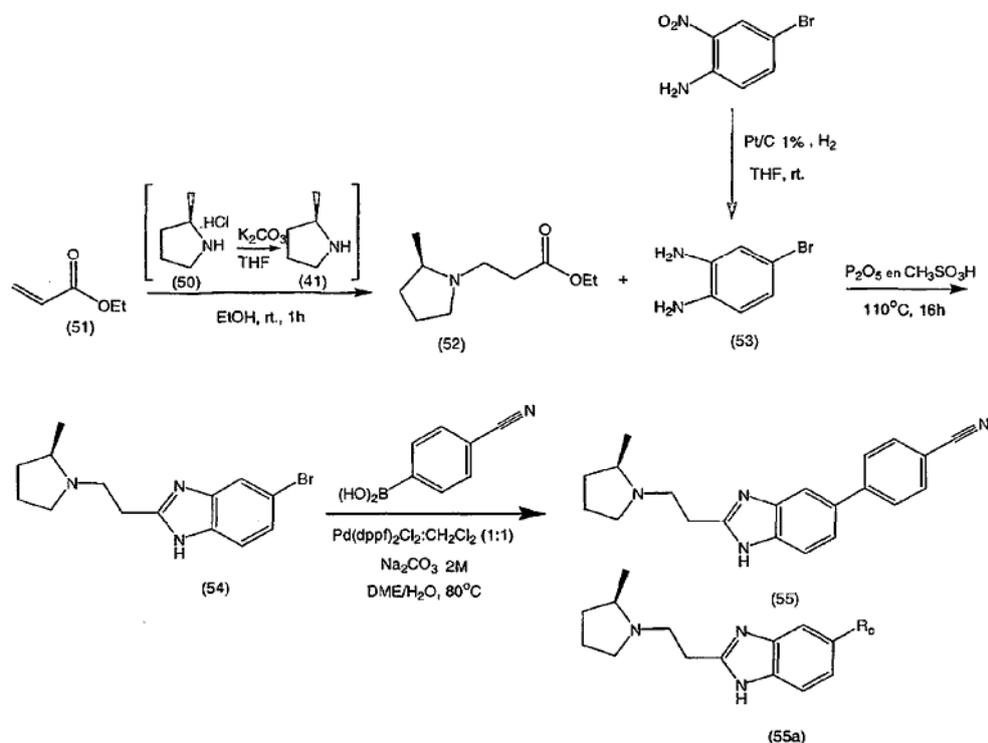
15

## Esquema 5



El compuesto de fórmula (43) se puede preparar a partir de p-toluenosulfonato de 3-butinilo (42) y 2(R)- L-tartrato de metilpirrolidina (40) como se muestra en el Esquema 5, El L-tartrato de 2(R)-metilpirrolidina (40) se trata con carbonato de potasio en acetonitrilo para proporcionar 2(R)-metilpirrolidina (41), que se combina con p-toluenosulfonato de 3-butinilo (42) para dar 1-but-3-inil-2-metil-pirrolidina (43). El compuesto (43) se hace reaccionar con 4-bromo-2-yodo-fenilamina (44) para proporcionar 4-bromo-2-[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-but-1-inil]-fenilamina (45). El compuesto (45) experimenta ciclación al compuesto (46) en presencia de una base fuerte, tal como t-butoxido de potasio. El compuesto (46) se somete después a las condiciones de reacción de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril- borónico, tal como ácido 4-cianofenilborónico, para dar los compuestos (47) y (47a). Alternativamente, en presencia de base y un agente alquilante, los compuestos (45) y (46) se alquilan con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo para dar un compuesto de N-alquilindol, tal como el compuesto (48). El compuesto de fórmula (48) se somete después a condiciones de reacción de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico, tal como ácido 4-cianofenilborónico, para dar compuestos tales como los compuestos (49) y (49a). De un modo similar, los compuestos (40) y (41) se pueden sustituir con cualquier otra amina adecuada para proporcionar el compuesto de indol sustituido con amino correspondiente. Además, el ácido 4-cianofenilborónico se puede sustituir por otros ácidos borónicos de fórmula  $R_cB(OH)_2$ , donde  $R_c$  es arilo o heteroarilo, para proporcionar los compuestos de estructuras generales (47a) y (49a), donde  $R_1$  es arilo, heteroarilo, o heterociclo.

Esquema 6



Los compuestos de fórmula (55) y (55a) se pueden preparar a partir de 2(R)-metilpirrolidina HCl (50) y acrilato de etilo (51) como se muestra en el Esquema 6, La 2(R)-Metilpirrolidina HCl se puede tratar con carbonato de potasio para proporcionar 2(R)-metilpirrolidina (41), que se hace reaccionar con acrilato de etilo (51) para proporcionar éster etílico de ácido 3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propiónico (52). El compuesto (52) se hace reaccionar con 4-bromo-benceno-1,2-diamina (53), que se produce mediante hidrogenación controlada de 2-amino-5-bromo-nitrobenzoceno, Chemical Abstracts número 875-51-4, para proporcionar 5-bromo-2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol (54). El compuesto (54) se puede hacer reaccionar con un ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar 4-{2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzonitrilo (55). Como se ha descrito previamente para el Esquema 5, el compuesto amínico (41) puede ser cualquier amina de fórmula HNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>. Asimismo, el ácido 4-cianofenilborónico se puede reemplazar por cualquier ácido borónico de fórmula R<sub>c</sub>B(OH)<sub>2</sub>, donde R<sub>c</sub> es arilo o heteroarilo para proporcionar los compuestos de estructura general (55a). Adicionalmente, los compuestos (55) y (55a) se pueden alquilar en el nitrógeno del benzimidazol mediante tratamiento con una base, tal como carbonato de cesio, y un agente alquilante, tal como yoduro de metilo.

Los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es halo, particularmente bromo, y los sustituyentes restantes son los definidos previamente para los compuestos de fórmula (I), se pueden tratar en las condiciones de acoplamiento de Negishi. Los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es halo, se pueden hacer reaccionar con haluros de cinc arílicos, heteroarílicos, o heterocíclicos, una fuente de paladio tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, y un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino(bifenilo) en un disolvente, por ejemplo THF, por lo general de 0 a 150 °C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es halo, particularmente bromo, y los sustituyentes restantes son los definidos previamente para los compuestos de fórmula (I), también se pueden tratar mediante de condiciones de acoplamiento de Stille. El compuesto de fórmula (I), donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es halo, se hace reaccionar con aril-, heteroaril-, o heterocicliil-tributilestannano, una fuente de paladio tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, y un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, trifenilarsina, tri(2-furil)fosfina, o tri-*t*-butilfosfina, y opcionalmente en presencia de una sal de cobre tal como bromuro de cobre, en un disolvente, por ejemplo DMF o THF, por lo general de 0 a 150 °C.

Los compuestos e intermedios de la invención se pueden aislar y purificar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los ejemplos de un método convencional para aislar y purificar los compuestos pueden incluir, pero no están limitados a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina, o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa fina, destilación a varias presiones, sublimación a vacío, y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición

(1989), de Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, pub. Longman Scientific y Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno alcalino con lo que el compuesto se puede tratar con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto se puede hacer reaccionar con un ácido a o por encima de la temperatura ambiente para proporcionar la sal deseada, que se deposita, y se recoge mediante filtración después de enfriar. Los ejemplos de los ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no están limitados a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares.

### **Composiciones de la Invención**

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

El término "portador farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólidos, semisólidos o líquidos inertes, no tóxicos. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio de un experto en la técnica de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (por ejemplo en forma de polvos, pomadas o gotas), bucalmente o en forma de una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente," según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a modos de administración, incluyendo inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular.

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

Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede ocasionar mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco para su inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, una forma de fármaco administrada parenteralmente se puede administrar disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y sus mezclas.

5 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención se pueden incorporar se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o liberación dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

10 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la razón de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

15 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleinosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles, como disolvente o medio suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

25 Las formas de dosificación sólidas para su administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos un portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponadores.

30 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras utilizando lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

35 Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, las grageas, las cápsulas, las píldoras, y los gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y también pueden tener una composición que libere el ingrediente o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal en de una manera retardada. Los ejemplos de las sustancias útiles para retrasar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

40 Las Composiciones para su administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se fundirán en el recto o la cavidad o vaginal y liberarán el compuesto activo.

45 Las formas de dosificación líquidas para su administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva,

ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus mezclas.

5 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes tensioactivos, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

10 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario cuando se requiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las gotas oculares, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones están dentro del alcance de esta invención.

15 Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas.

20 Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes acostumbrados tales como clorofluorohidrocarburos.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar también en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable, no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizadores, conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos utilizados separadamente o juntos.

30 Los métodos para formar liposomas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), pág. 33 et seq.

35 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalaciones. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelentes necesario que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos y las soluciones están dentro del alcance de esta invención. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son particularmente útiles.

40 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en forma de sales, ésteres, o amidas farmacéuticamente aceptables derivados de ácidos de ácidos inorgánicos u orgánicos. El término "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos de fórmula (I) que son, en el alcance del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, están conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido.

50 El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, en el alcance del criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar una funcionalidad de base libre con un ácido orgánico adecuado.

55 Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no están limitadas a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales preferidas de los compuestos de la invención son las sales tartrato e hidrocloreuro.

60 Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales

como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

- 5 Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido cítrico.

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

20 El término "éster farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a ésteres de los compuestos de la invención que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una de sus sales. Los ejemplos de los ésteres no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y ésteres cicloalquílicos C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>, aunque se prefieren los ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden anclar a grupos  
25 hidroxilo mediante reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de los compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante reacción del compuesto con una base tal como trietilamina y un haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. También se pueden preparar mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico  
30 y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico.

35 El término "amida farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, alquilaminas primarias C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y dialquilaminas secundarias C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoníaco, las alquilamidas primarias C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> y las dialquilamidas secundarias C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios mediante reacción del  
40 compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo, o haluro de arilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante reacción del compuesto con una base tal como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitlohexilcarbodiimida o carbonildiidimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina, dietilamina, piperidina. También se pueden preparar mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido  
45 acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico en condiciones de deshidratación, por ejemplo añadiendo tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

50 El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", según se utiliza en la presente memoria, representa los profármacos de los compuestos de la invención que son, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, y conmensurados con una razón beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido. Los profármacos de la invención se pueden transformar rápidamente in vivo en un  
55 compuesto parental de fórmula (I), por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión más profunda en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), incorporadas en la presente como referencia.

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

### Métodos de la Invención

Los compuestos y las composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de los receptores de histamina-3. En particular, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar y prevenir trastornos modulados por los receptores de histamina-3. Por lo general, tales trastornos se pueden mejorar modulando selectivamente los receptores de histamina-3 en un mamífero, preferiblemente administrando un compuesto o composición de la invención, solos o combinados con otro agente activo como parte de un régimen terapéutico.

Los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos, poseen afinidad por los receptores de histamina-3. En cuanto a los ligandos de receptores de histamina-3, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones tales como el infarto de miocardio agudo, la enfermedad de Alzheimer, el asma, el trastorno por hiperactividad con déficit de atención, el trastorno bipolar, el mejoramiento cognitivo, los déficits cognitivos en los trastornos psiquiátricos, los déficits de memoria, los déficits de aprendizaje, la demencia, el carcinoma cutáneo, el abuso de fármacos, la diabetes, la diabetes de tipo II, la depresión, la epilepsia, los trastornos gastrointestinales, la inflamación, el síndrome de resistencia a la insulina, el desfase horario, el carcinoma de tiroides medular, el melanoma, la enfermedad de Meniere, el síndrome metabólico, el deterioro cognitivo leve, la migraña, la alteración del estado de ánimo y la atención, el mareo por movimiento, la narcolepsia, la inflamación neurógena, la obesidad, el trastorno obsesivo compulsivo, el dolor, la enfermedad de Parkinson, el síndrome del ovario poliquístico, la esquizofrenia, las convulsiones, el choque séptico, el Síndrome X, el Síndrome de Tourette, el vértigo, y el insomnio.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el choque séptico y los trastornos cardiovasculares, en particular, el infarto de miocardio agudo puede ser demostrada por Imamura et al., *Circ. Res.*, 78:475-481 (1996); Imamura et al., *Circ. Res.*, 78:863-869 (1996); R. Levi y N.C.E. Smith, "Histamine H<sub>3</sub>-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", *J. Pharm. Exp. Ther.*, 292:825-830 (2000); y Hatta, E., K. Yasuda y R. Levi, "Activation of histamine receptors H<sub>3</sub> inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", *J. Pharm. Exp. Ther.*, 283:494-500 (1997).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar los trastornos del sueño, en particular, la narcolepsia puede ser demostrada por Lin et al., *Brain Res.*, 523:325-330 (1990); Monti, et al., *Neuropsychopharmacology* 15:31-35 (1996); Sakai, et al., *Life Sci.*, 48:2397-2404 (1991); Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67:75-78 (1989); P. Panula, et al., *Neuroscience* 44:465-481 (1998); Wada, et al., *Trends in Neuroscience* 14:415 (1991); y Monti, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 205:283 (1991).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar los trastornos del proceso de cognición y memoria puede ser demostrada por Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67:75-78 (1989); P. Panula, et al., *Neuroscience*, 82:993-997 (1997); Haas, et al., *Behav. Brain Res.*, 66:41-44 (1995); De Almeida y Izquierdo, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 283:193-198 (1986); Kamei et al., *Psychopharmacology*, 102:312-318 (1990); Kamei y Sakata, *Jpn. J. Pharmacol.*, 57:437-482 (1991); Schwartz et al., *Psychopharmacology*, The fourth Generación of Progress. Bloom y Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; y Wada, et al., *Trends in Neurosci.*, 14:415 (1991).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el trastorno por hiperactividad con déficit de atención (ADHD) puede ser demostrada por Shaywitz et al., *Psychopharmacology*, 82:73-77 (1984); Dumery y Blozovski, *Exp. Brain Res.*, 67:61-69 (1987); Tedford et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275:598-604 (1995); Tedford et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 22:22 (1996); y Fox, et al., *Behav. Brain Res.*, 131:151-161 (2002).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar convulsiones, en particular, la epilepsia puede ser demostrada por Yokoyama, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 234:129 (1993); Yokoyama y linuma, *CNS Drugs* 5:321 (1996); Onodera et al., *Prog. Neurobiol.*, 42:685 (1994); R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine receptor H<sub>3</sub>", *Progress in Drug Research* 45:170-165, (1995); Leurs y Timmerman, *Prog. Drug Res.*, 39:127 (1992); The Histamine H<sub>3</sub> Receptor, Leurs and Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands (1998); H. Yokoyama y K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", *CNS Drugs*, 5(5):321-330 (1995); y K. Hুরুkami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H<sub>3</sub> antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(C):70-73 (1995).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el mareo por movimiento, la enfermedad de Alzheimer, y la enfermedad de Parkinson puede ser demostrada por Onodera, et al., *Prog. Neurobiol.*, 42:685 (1994); Leurs y Timmerman, *Prog. Drug Res.*, 39:127 (1992); y The Histamine H<sub>3</sub> Receptor, Leurs y Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands

(1998).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la narcolepsia, la esquizofrenia, la depresión, y la demencia puede ser demostrada por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine receptor H<sub>3</sub>", *Progress in Drug Research* 45:170-165 (1995); *The Histamina H<sub>3</sub> Receptor*, Leurs y Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands (1998); y Perez-Garcia C, et. al., y *Psychopharmacology (Berl)* 142(2):215-20 (Feb, 1999).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el insomnio, el mejoramiento cognitivo, la alteración del estado de ánimo y la atención, el vértigo y el mareo por movimiento, y el tratamiento de los déficits cognitivos en los trastornos psiquiátricos puede ser demostrada por Schwartz, *Physiol. Review* 71:1-51 (1991).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el deterioro cognitivo leve, los déficits de memoria, los déficits de aprendizaje y la demencia puede ser demostrada por C. E. Tedford, en "The Histamine H<sub>3</sub> Receptor: a target for new drugs", the *Pharmacology Library*, vol. 30 (1998) edited by R. Leurs y H. Timmerman, Elsevier (New York). pág. 269 y referencias también contenidas allí.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la obesidad puede ser demostrada por Leurs, et al., *Trends in Pharm. Sci.*, 19:177-183 (1998); E. Itoh, M. Fujimiy, y A. Inui, "Thioperamida, A histamine receptor H<sub>3</sub> antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," *Biol. Psych.*, 45(4):475-481 (1999); S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine receptor H<sub>3</sub> antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," *Abstracts, Society for Neuroscience*, 102,10:219 (November, 2000); y C. Bjenning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," *Abstracts, International Sendai Histamina Symposium, Sendai, Japan, #P39* (November, 2000).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la inflamación y el dolor puede ser demostrada por Phillips, et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 33:31-40 (1998).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar migraña puede ser demostrada por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine receptor H<sub>3</sub>," *Progress in Drug Research* 45:170-165 (1995); Matsubara, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 224:145 (1992); y Rouleau, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281:1085 (1997).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el cáncer, en particular, el melanoma, el carcinoma cutáneo y el carcinoma de tiroides medular puede ser demostrada por Polish *Med. Sci. Mon.*, 4(5):747 (1998); Adam Szelag, "Role of histamine H<sub>3</sub>-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," *Med. Sci. Monit.*, 4(5):747-755 (1998); y C.H. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," *Inflammation Res.*, 47 (Suppl 1):S50-S51 (1998).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar las disfunciones vestibulares, en particular, la enfermedad de Meniere puede ser demostrada por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine receptor H<sub>3</sub>," *Progress in Drug Research* 45:170-165 (1995), y Pan, et al., *Methods and Findings in Experimental and Chemical Pharmacology* 21:771-777 (1998).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el asma puede ser demostrada por A. Delaunois, et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine receptors H<sub>3</sub> in isolated perfused rabbit lungs," *European Journal of Pharmacology* 277(2-3):243-250 (1995); y Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H<sub>3</sub>-receptor modulation in rat lung and spleen," *Clinical Science* 87(2):151-163 (1994).

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la rinitis alérgica puede ser demostrada por McLeod, et al., *Progress in Resp. Research* 31:133 (2001).

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una afección o trastorno que afecta a la memoria o la cognición.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o los compuestos activos que es eficaz para lograr la

respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que esté siendo tratada y la afección e historial médico del paciente que esté siendo tratado. No obstante, está dentro del conocimiento práctico comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

Cuando se utilicen en el tratamiento anterior o en otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuando exista tal forma, en forma de sales, ésteres, amidas o profármacos farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el compuesto se puede administrar en forma de una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se debe entender, no obstante, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico que atienda dentro del alcance del criterio médico lógico. El nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien establecido en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano o animal inferior puede oscilar de aproximadamente 0,003 a aproximadamente mg/kg/día. Para los fines de la administración oral, la dosis más preferibles pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los fines de administración; por consiguiente, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para confeccionar la dosis diaria.

Los compuestos y los procedimientos de la invención se entenderán mejor mediante la referencia los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia, que están destinados a ilustrar y no a limitar el alcance de la invención.

## **Ejemplos de referencia**

### **Ejemplo de Referencia 1**

#### **Hidrocloreuro de 2-(R)-metil-azetidina**

##### **Ejemplo de Referencia 1A**

#### **Éster terc-butílico de ácido 2-(S)-metanosulfoniloximetil-azetidino-1-carboxílico**

El éster terc-butílico de ácido 2-(S)-hidroximetil-azetidino-1-carboxílico (preparado como describen Abreo, et al. en J. Med. Chem. 1996, 39, 817-825) (9,7 g, 52 mmoles) se recogió en diclorometano (50 mL), se trató con trietilamina (8,7 mL, 62 mmoles), se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (4,4 mL, 57 mmoles), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se trató con una solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo 10:1, 5:1, 2:1 y 3:2 para proporcionar 10,7 g (78%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9 H) 2,27 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,82 (m, 2 H) 4,28 (dd, J = 10,85, 2,71 Hz, 1 H) 4,43 (m, 1H) 4,54 (dd, J = 10,85, 4,07 Hz, 1 H).

##### **Ejemplo de Referencia 1B**

#### **Éster terc-butílico de ácido 2-(R)-metil-azetidino-1-carboxílico**

El éster terc-butílico de ácido 2-(S)-metanosulfoniloximetil-azetidino-1-carboxílico (4,83 g, 18,2 mmoles) se recogió en THF (11 mL), se enfrió a 0°C en N<sub>2</sub>, se trató gota a gota con trietilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 73 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se trató con acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua, se lavó con HCl 0,25 M, se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera (2X), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de

etilo 10:1 y después 5:1 para proporcionar 0,95 g (30%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J = 6,10$  Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 1,76 (m, 1 H) 2,27 (m, 1 H) 3,81 (t,  $J = 7,46$  Hz, 2 H) 4,28 (m, 1 H).

#### Ejemplo de Referencia 1 C

##### Hidrocloruro de 2-(R)-metil-azetidina

El éster terc-butílico de ácido 2-(R)-metil-azetidino-1-carboxílico (0,95 g) se trató con HCl concentrado (3 mL), se agitó durante 1 hora, se concentró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,67 (d,  $J = 6,44$  Hz, 3 H) 2,31 (m, 1 H) 2,58 (m, 1 H) 3,97 (m, 2 H) 4,61 (m, 1 H) 9,58 (s ancho, 2 H).

#### Ejemplo de Referencia 2

##### Hidrocloruro de 2-(S)-fluorometil-azetidina

#### Ejemplo de Referencia 2A

##### Éster terc-butílico de ácido 2-(S)-fluorometil-azetidino-1-carboxílico

El éster terc-butílico de ácido 2-(S)-metanosulfoniloximetil-azetidino-1-carboxílico (5,62 g, 21,2 mmoles) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 191 mL) en  $N_2$ , se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a 50 mL, se trató con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 250 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con HCl 0,25 M (100 mL), se lavaron con una solución de  $NaHCO_3$ , se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (hexano:acetato de etilo 10:1 y después 5:1) para proporcionar 2,9 g (72 %). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9 H) 2,26 (m, 2 H) 3,84 (t,  $J = 7,46$  Hz, 2 H) 4,35 (m, 1 H) 4,42 (ddd,  $J = 46,36, 9,92, 2,71$  Hz, 1 H) 4,72 (ddd,  $J = 48,31, 10,00, 3,05$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo de Referencia 2B

##### Hidrocloruro de 2-(S)-fluorometil-azetidina

El éster terc-butílico de ácido 2-(S)-fluorometil-azetidino-1-carboxílico (2,9 g, 15 mmoles) se trató con HCl concentrado (6 mL), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró y se secó a vacío. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2,59 (m, 2 H) 3,92 (m, 1H) 4,07 (m, 1H) 4,65 (d,  $J = 3,73$  Hz, 1H) 4,72 (m, 1H) 4,81 (d,  $J = 3,39$  Hz, 1H) 4,87 (s, 2H).

#### Ejemplo de Referencia 3

##### Hidrocloruro de 2-(S)-hidroximetil-azetidina

El éster terc-butílico de ácido 2-(S)-hidroximetil-azetidino-1-carboxílico (1,8 g), preparado como describen Abreo, et al. en J. Med. Chem. 1996, 39, 817-825, se trató con HCl concentrado (6 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se secó a vacío. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,50 (m, 2 H) 3,87-4,15 (m, 4 H) 4,27 (s ancho, 1 H) 4,66 (m, 1 H) 8,95 (s ancho, 1 H) 9,35 (s ancho, 1 H).

#### Ejemplo de Referencia 4

##### Preparación de (2R)-2-metilpirrolidina y (2S)-2-metilpirrolidina

Se preparó tartrato de (2R)-2-metilpirrolidina mediante la resolución de (+/-) 2-metilpirrolidina racémica con ácido L-tartárico (que también se denomina ácido (+)-(2R,3R)-tartárico, Chemical Abstracts número 87-69-4, asequible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis.) utilizando procedimientos de recristalización enantioselectivos como describen William Gaffield, et al. en Tetrahedron, 37:1861-1869 (1981), o Karrer y Ehrhardt en Helv. Chim. Acta, 34: 2202, 2208 (1951). El hidrobromuro de (2R)-2-metilpirrolidina también es una fuente adecuada de (2R)-2-metilpirrolidina, y se preparó a partir de L-prolinol (que también se denomina (S)-(+)-pirrolidinmetanol, Chemical Abstracts número 23356-96-9, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis.) utilizando el procedimiento descrito por Nijhuis, Walter H.N., et al., J.Org.Chem., 54(1): 209-216, 214 (1989). Otros procedimientos que describen la síntesis de R-2-metilpirrolidina y sus sales se pueden encontrar en Andres, Jose M., et al. Eur.J.Org.Chem., 9:1719-1726 (2000); y Elworthy, Todd R.; Meyers, A. I., Tetrahedron, 50(20): 6089-6096 (1994).

La (2S)-2-metilpirrolidina se puede sustituir por (2R)-2-metilpirrolidina en los procedimientos experimentales proporcionados en la presente memoria. La (2S)-2-metilpirrolidina se puede preparar mediante los procedimientos descritos por Kim, Mahn-Joo, et al., en Bioorg.Med.Chem.Lett. 6(1):71-76 (1996).

**EJEMPLOS****Ejemplo 1****5 4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo****Ejemplo 1 A****2-(5-Bromo-benzotiazol-2-il)-etanol**

10 A un matraz seco de 100 mL, se le añadieron 2,2,6',6'-tetra-metilpiperidina (0,56 g, 4 mmoles) y 6 mL de THF y se enfrió a -78 °C. Después se añadió rápidamente n-BuLi (1,5 mL, 2,5 M), y la mezcla de LiTMP se agitó durante 3 hr. Se añadió 5-bromo-2-metil-benzotiazol (0,75 g, 3,3 mmoles) en forma sólida a la reacción a -78°C, y después de agitar durante 4 horas a -78 °C, se añadieron 6 equivalentes de para-formaldehído a la reacción mientras se agitaba rápidamente. La reacción se elaboró mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó, y se concentró a vacío para dar un producto bruto, 1,02 g. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después con MeOH 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para eluir el producto. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,32 (t, J = 5,76 Hz, 2 H) 4,11 (c, J = 5,95 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,51, 1,92 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 1,92 Hz, 1 H)

**Ejemplo 1 B****Éster 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etílico de ácido metanosulfónico**

25 A una mezcla de 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (0,94 g, 3,6 mmoles) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N (0,99 g, 9,8 mmoles), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,46 g, 4,0 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se elaboró mediante concentración a vacío y después se utilizó en la siguiente etapa, Ejemplo 1 C.

**Ejemplo 1 C****5-Bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

35 El éster 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etílico de ácido metanosulfónico del Ejemplo 1 B, y 2 equivalentes (7,3 mmoles) de 2-(R)-metilpirrolidina (a una concentración de 10 mg/mL solución en acetonitrilo), se combinó con Et<sub>3</sub>N en exceso (0,99 g, 9,8 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 hr. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar un producto bruto, 1,15 g (97,1%). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,06 (d, J = 6,04 Hz, 3 H) 1,78-1,6 (m, 3 H) 1,88 (m, 1 H) 2,20 (m, 1 H) 2,38 (m, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 3,23 (m, 4 H) 7,37 (dd, J = 8,44, 1,85 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,51 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 1,92 Hz, 1 H). MS m/z 125,127 (M+H)<sup>+</sup>, (M+3H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1 D****4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo**

45 A un matraz de reacción que contenía K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1,5 mmoles), CsF (0,233 g, 1,5 mmoles), y ácido 4-cianofenilborónico (0,19 g, 1,3 mmoles) se le añadió una solución de 5-bromo-2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol (0,25 g, 0,77 mmoles) en 3 mL de tolueno. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, y después se añadieron 2-diciclohexilfosfinobifenilo (54 mg, 0,15 mmoles) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó después a 90°C durante 2 hr. Una vez completada, la reacción se lavó con agua, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para dar 4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo con un rendimiento aislado de 31,5%. La sal hidrocioruro del producto se formó añadiendo HCl 6 N (2 equivalentes) en solución de isopropanol y después diluyendo con 1 mL de isopropanol, seguido de eliminación del disolvente. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, Metanol d<sub>4</sub>) δ 1,47 (d, J = 6,45 Hz, 3H) 1,72 (dd, J = 12,76, 8,37 Hz, 1 H) 2,29 (m, 2 H) 3,23 (m, 3H) 3,36 (t, J = 7,14 Hz, 1H) 3,62 (m, 3H) 3,99 (m, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,44, 1,72 Hz, 1H) 7,77 (m, 4 H) 8,01 (d, J = 8,37 Hz, 1H) 8,17 (d, J = 1,51 Hz, 1H) [M+H]<sup>+</sup> a m/z 348.

**Ejemplo 2****60 5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-nicotinonitrilo****Ejemplo 2A****4-Bromo-2-nitro-bencenotiol**

Se añadió Na<sub>2</sub>S (41,04 g, 0,170 moles) pulverizado finamente a DMF (400 mL) y se purgó con N<sub>2</sub> en un matraz de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico. Al cabo de 30 minutos, se disolvió 1,4-Dibromo-2-nitro-benceno (40 g, 0,142 moles) en 30 mL de DMF en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente, y se encontró que se completaba en 2 horas cuando se evaluó mediante HPLC. Se añadió agua (750 mL), y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El pH del producto filtrado de la reacción se ajustó con HCl (15 mL) a pH 4, momento en el cual salió de la solución un precipitado de color amarillo, que se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El rendimiento del 4-bromo-2-nitro-bencenotiol no purificado y su disulfuro (4-bromo-2-nitro-bencenotiol disulfuro) fue de 28,09 g (84,2%).

## 10 Ejemplo 2B

### 2-Amino-4-bromo-bencenotiol

La mezcla de 4-bromo-2-nitro-bencenotiol y su disulfuro del Ejemplo 2A (14,9 g, 53,5 mmoles) en THF (450 mL) se mezcló con Ni Raney (30 g, 100% en peso). La mezcla se hidrogenó en un aparato de movimiento oscilatorio Paar de 1000 mL a una presión de hidrógeno de 2,81 Kg/cm<sup>2</sup> a 50°C durante 41 horas. Una vez completada la reacción, los sólidos se filtraron. La torta del filtro sólida se disolvió en piridina (600 mL) a 100°C y se filtró para eliminar el residuo de Ni. Esta solución en piridina contenía la mayoría del disulfuro de 2-amino-4-bromofenilo. Rendimiento bruto = 11,9 g (92%)

## 20 Ejemplo 2C

### Éster etílico de ácido 6-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico

la solución de disulfuro de 2-amino-4-bromofenilo en piridina del Ejemplo 2B se concentró a vacío hasta un volumen de 300 mL y se enfrió a 0 °C en nitrógeno. Se añadió gota a gota éster etílico de ácido clorocarboxílico (25 g, 0,167 moles) y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> y se lavó con agua varias veces para eliminar la piridina. La evaporación de las soluciones en cloroformo produjo la sustancia bruta (éster etílico de ácido 6-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico) que se llevó a la siguiente etapa.

## Ejemplo 2D

### Éster etílico de ácido (5-bromo-benzotiazol-2-il)-acético

Una mezcla de la sustancia bruta del Ejemplo 2C (2,7 g, 8,5 mmoles) en ácido acético (60 mL) se calentó a 110 °C. Después se añadió lentamente en porciones Zn (18 equivalentes) a lo largo de 30 min a la mezcla en nitrógeno. Una vez completada la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el residuo de Zn se separó mediante filtración. La torta del filtro se lavó con MeOH. Y el producto filtrado combinado se separó mediante evaporación hasta sequedad. El residuo se disolvió en 70 mL de cloroformo y se lavó con agua dos veces. La solución en cloroformo se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10%/Hexano). El rendimiento purificado para las tres etapas del ejemplo 2B-2D fue de 1,11 g (43,3%).

## 45 Ejemplo 2E

### 2-(5-Bromo-benzotiazol-2-il)-etanol

El éster etílico de ácido (5-bromo-benzotiazol-2-il)-acético (1,25 g, 4,2 mmoles) se disolvió en THF (20 mL) y EtOH (5 mL) en N<sub>2</sub>. Después se disolvieron 0,24 g de NaBH<sub>4</sub> en EtOH (3 mL) y se añadieron a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la mezcla se sofocó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se extrajo de nuevo con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa de cloruro de metileno combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. La eliminación del disolvente proporcionó el producto bruto con un rendimiento de 1,11 g. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

## Ejemplo 2F

### 5-Bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol

Una solución de 2-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (1,50 g, 5,8 mmoles) y trietilamina (1,33 g, 11,6 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota cloruro de mesilo. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. El disolvente se eliminó a vacío, y al residuo se le añadió acetonitrilo (20 mL), trietilamina (1,33 g, 11,6 mmoles). Se añadió hidrocloreto de 2-(R)-metilpirrolidina (2,83 g, 23,2 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr. Los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo se disolvió en 20 mL de cloruro de

metileno y se lavó con 10 mL agua. La capa acuosa se volvió a extraer con 10 mL de cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno combinados se concentraron para dar el producto bruto con un rendimiento de 1,9 g (100%)

## 5 Ejemplo 2G

### 5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-nicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito en el Ejemplo 1 D, pero sustituyendo la 3-ciano-5-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaboronlan-2il)-piridina por ácido 4-cianofenilborónico. La mezcla resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice con  $\text{CHCl}_3$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 100/5/1. Rendimiento aislado = 51,7%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$  1,04 (d, 3 H) 1,35 (m, 1 H) 1,67 (m, 2 H) 1,87 (m, 1 H) 2,17 (c, 1 H) 2,37 (m, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 3,11 (m, 1 H) 3,22 (m, 3 H) 7,46 (dd,  $J$  = 8,30, 1,85 Hz, 1 H) 7,88 (d,  $J$  = 8,37 Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J$  = 1,37 Hz, 1 H) 8,16 (t,  $J$  = 2,13 Hz, 1 H) 8,72 (d,  $J$  = 1,78 Hz, 1 H) 8,95 (d,  $J$  = 2,20 Hz, 1 H) RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  18,32, 21,58, 24,38, 32,47, 33,05, 52,39, 53,46, 60,04, 120,31, 122,25, 123,25, 132,90, 137,32,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a m/z 349.

## Ejemplo 3

### 3-{2-[2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 3-cianofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 73,3% de 3-{2-[2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  1,48 (d,  $J$  = 6,45 Hz, 3 H) 1,73 (m, 1 H) 2,06 (m, 2 H) 2,30 (m, 1 H) 3,26 (m, 1 H) 3,59 (m, 4 H) 3,73 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 7,59 (t,  $J$  = 7,82 Hz, 1 H) 7,67 (m, 2 H) 7,95 (m, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 8,18 (d,  $J$  = 1,78 Hz, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a m/z 348.

## Ejemplo 4

### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-p-tolil-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 24,7%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  0,94 (d,  $J$  = 6,31 Hz, 3 H) 1,19 (dd,  $J$  = 12,49, 8,78 Hz, 1 H) 1,51 (m, 2 H) 1,76 (s, 3 H) 2,68 (m, 1 H) 3,02 (d,  $J$  = 11,53 Hz, 2 H) 3,22 (m, 1 H) 3,43 (d,  $J$  = 12,76 Hz, 1 H) 6,67 (d,  $J$  = 7,96 Hz, 2 H) 7,19 (dd,  $J$  = 8,51, 1,37 Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J$  = 8,51 Hz, 1 H) 7,57 (d,  $J$  = 1,37 Hz, 1 H); RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,55, 21,31, 22,69, 25,33, 32,53, 52,11, 54,93, 64,73, 66,72, 118,68, 123,64, 126,56, 127,74, 130,34,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a m/z 337.

## Ejemplo 5

### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-m-tolil-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 3-metilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 33,8%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol-d)  $\delta$  0,95 (d,  $J$  = 6,17 Hz, 1 H) 1,36 (d,  $J$  = 6,45 Hz, 3 H) 1,61 (m, 1 H) 1,94 (m, 2 H) 2,16 (m, 1 H) 2,21 (d,  $J$  = 4,94 Hz, 3 H) 3,12 (m, 2 H) 3,42 (m, 2 H) 3,62 (m, 1 H) 3,84 (d,  $J$  = 12,90 Hz, 1 H) 7,00 (m, 1 H) 7,15 (t,  $J$  = 7,62 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,54 (dd,  $J$  = 8,51, 1,78 Hz, 1 H) 7,86 (m, 1 H) 7,97 (d,  $J$  = 1,24 Hz, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,57, 21,72, 22,70, 25,36, 32,53, 40,22, 52,32, 54,97, 66,69, 120,15, 123,14, 125,00, 126,12, 128,48, 129,16, 129,55, 133,96, 139,37, 140,78, 141,64, 151,76,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a m/z 337.

## Ejemplo 6

### 5-(4-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 27,0%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  1,14 (d,  $J$  = 6,17 Hz, 1 H) 1,55 (d,  $J$  = 6,45 Hz, 3 H) 1,83 (m, 1 H) 2,13 (m,  $J$  = 5,76 Hz, 2H) 2,35 (m,  $J$  = 7,41 Hz, 1 H) 3,30 (m, 2 H) 3,61 (m, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 4,04 (d,  $J$  = 12,76 Hz, 1 H) 7,46 (m, 2 H) 7,69 (m, 3 H) 8,05 (d,  $J$  = 8,37 Hz, 1 H) 8,17 (d,  $J$  = 1,51 Hz, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,60, 22,72, 32,55, 52,43, 55,02, 66,69, 120,75, 123,17, 125,54, 134,4, 134,94, 139,70, 153,15, 169,00,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a m/z 357.

**Ejemplo 7****5-(3-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 3-clorofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 28,5%. RMN  $H^1$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  1,06 (d,  $J = 6,17$  Hz, 1 H) 1,47 (d,  $J = 6,45$  Hz, 3 H) 1,74 (m, 1 H) 2,05 (m, 2 H) 2,28 (m, 1H) 3,23 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 3,96 (d,  $J = 12,90$  Hz, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,36 (t,  $J = 7,82$  Hz, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,61 (m, 2 H) 7,97 (m, 1 H) 8,09 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1 H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,59, 22,71, 32,54, 52,41, 55,02, 66,69, 120,97, 123,22, 125,59, 126,3, 127,77, 128,27, 131,14,  $[M+H]^+$  a m/z 357.

**Ejemplo 8****15 5-(4-Etil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 4-etilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 25,5%. RMN  $H^1$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  1,18 (m, 3 H) 1,47 (d,  $J = 6,45$  Hz, 3 H) 1,73 (m, 2 H) 2,04 (m, 2 H) 2,27 (m, 1 H) 2,60 (c,  $J = 7,64$  Hz, 2 H) 3,22 (m, 2 H) 3,53 (m, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 3,95 (d,  $J = 12,76$  Hz, 1 H) 7,22 (d,  $J = 8,37$  Hz, 2 H) 7,51 (m, 2 H) 7,63 (dd,  $J = 8,37, 1,78$  Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J = 8,37$  Hz, 1 H) 8,08 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,59, 22,72, 25,37, 26,74, 29,60, 32,54, 52,44, 55,01, 66,70, 120,36, 122,97, 125,76, 127,78, 129,11,  $[M+H]^+$  a m/z 351.

25

**Ejemplo 9****Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il-fenil)-amina**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido (4-dimetilamino)fenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso produjo un rendimiento aislado de 38,0%. RMN  $H^1$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  1,46 (d,  $J = 6,45$  Hz, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 2,04 (m, 2 H) 2,27 (m, 1 H) 3,20 (m, 2 H) 3,24 (m, 6 H) 3,55 (m, 3 H) 3,72 (m, 1 H) 3,96 (m, 1 H) 7,65 (dd,  $J = 8,44, 1,72$  Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,84 (m, 2 H) 7,99 (d,  $J = 8,37$  Hz, 1 H) 8,14 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1 H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz, Metanol-d)  $\delta$  16,60, 22,69, 30,69, 32,52, 47,29, 52,46, 55,02, 66,65, 121,44, 122,01, 123,27, 125,44, 129,93, 135,91, 138,62, 142,73, 143,41,  $[M+H]^+$  a m/z 366.

35

**Ejemplo 10****40 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 D, pero sustituyendo el ácido 4-fluorofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. La mezcla resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice con MeOH /  $CHCl_3 = 10\%$ . El rendimiento aislado fue de 33,3%. RMN  $H^1$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  1,17 (m, 1 H) 1,63 (d,  $J = 6,31$  Hz, 3 H) 1,96 (m, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 3,28 (s, 1 H) 3,44 (m, 1 H) 3,91 (m, 3 H) 4,00 (m, 1 H) 7,14 (m, 2 H) 7,57 (m, 2 H) 7,72 (d,  $J = 7,41$  Hz, 1 H) 8,00 (d,  $J = 8,37$  Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  16,10, 21,79, 25,41, 31,68, 50,94, 53,41, 65,50, 115,72, 117,66, 122,54, 126,44, 128,84,  $[M+H]^+$  a m/z 341.

45

**50 Ejemplo 12****2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-3-il-benzotiazol****Ejemplo 12A**

55

**2-amino-5-bromotiofenol y su disulfuro**

Una mezcla de 6-bromobenzotiazolona (CAS número 62266-82-4, Aldrich Chemical Company (12,9 g, 56,1 mmoles), NaOH (33 g, 0,825 moles) y agua (90 mL) se calentó a 100°C durante 15 horas en nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C y pH se ajustó a pH 5 utilizando 5N ácido acético a 0-10 °C en nitrógeno. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 45°C para dar el producto en forma de una mezcla de 2-amino-5-bromotiofenol y su disulfuro (11,47 g, 100%).

60

**Ejemplo 12B**

**Éster etílico de ácido (6-bromo-benzotiazol-2-il)-acético y Ejemplo 12C****Éster etílico de ácido 7-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico**

5 Una solución de la mezcla de compuestos de 2-amino-5-bromotiofenol y su disulfuro (27,30 g, 0,134 moles) (del ejemplo 12A) en piridina (190 mL) se enfrió a -20°C, y se añadió gota a gota éster etílico de ácido clorocarbonil-acético (50,35 g, 0,334 moles) de -20 a -8°C. La mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 46 h. La piridina se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en 500 mL de cloruro de metileno, se lavó cada vez con 125 mL de agua, HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y agua. La capa orgánica se concentró hasta un residuo pastoso. El residuo se agitó con 190 mL de EtOAc:hexano 10:90. El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc:hexano 10:90 y se secó a vacío a 45°C para dar un sólido de color pardo (35,2 g) en forma de una mezcla de éster etílico de ácido (6-bromo-benzotiazol-2-il)-acético y éster etílico de ácido 7-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico. El producto filtrado se concentró hasta sequedad, se agitó con 50 mL hexano y el precipitado se filtró y se secó para dar 4,9 g de una segunda cosecha de la mezcla.

15 Una pequeña muestra de la segunda cosecha se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc:hexano 20:90) para dar éster etílico de ácido (6-bromo-benzotiazol-2-il)-acético puro: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 130 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,15 (s, 2H), 4,25 (c, 2H, J = 7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 14,4, 39,9, 61,9, 118,5, 123,7, 129,2, 137,1, 151,1, 162,8, 167,6; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 300, 302 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Se identificó que la segunda fracción pura era éster etílico de ácido 7-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,19, (t, 3H, J = 4 Hz), 4,16 (c, 2H, J = 4 Hz), 4,19 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 4, 2 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,85 (s, 1H); (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 316, 318 (M+H)<sup>+</sup>, 333, 335 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

25 El éster etílico de ácido 7-bromo-3-hidroxi-4H-benzo[1,4]tiazino-2-carboxílico (2,47 g, 7,8 mmoles) se disolvió en 50 mL de ácido acético y se calentó a 110°C en nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (7,5 g, 114,7 mmoles) en porciones a temperatura ambiente a lo largo de 80 minutos. La mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas adicionales y se enfrió a temperatura ambiente. El cinc se separó mediante filtración y se enjuagó con 20 mL de EtOAc. El producto filtrado combinado se concentró hasta cristales de color amarillo y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc:hexano 20:90) para dar éster etílico de ácido (6-bromo-benzotiazol-2-il)-acético.

**Ejemplo 12D****2-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-etanol**

35 A una mezcla agitada de borohidruro de sodio (1,11 g, 29,3 mmoles) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió una solución del éster etílico de ácido (6-bromo-benzotiazol-2-il)-acético (2,2 g, 7,3 mmoles) en THF (25 mL) a 23-28 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr, se enfrió a 3 °C y se sofocó con 20 mL de agua a 3-5 °C. El producto se extrajo con 40 mL de cloruro de metileno, se lavó con 20 mL de NaCl al 15 % y se concentró hasta un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90) para dar el 2-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-etanol puro: RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,30 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 5, 2 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2 Hz). RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 36,7, 60,8, 118,3, 123,3, 129,2, 136,1, 151,3, 169,5; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 258, 260 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12E****6-Bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

50 Una solución de 2-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-etanol (2,23 g, 8,6 mmoles) y trietilamina (2,19 g, 21,6 mmoles) en THF (45 mL) se enfrió a -20°C, y se añadió cloruro de mesilo (1,58 g, 13,8 mmoles) de -20 a -10°C. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. Se añadieron a la mezcla carbonato de potasio (1,79 g, 13 mmoles), hidrocloreuro de 2-(R)-metilpirrolidina (2,1 g, 17,2 mmoles) y acetonitrilo (40 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 hr. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en 45 mL de cloruro de metileno y se lavó con 10 mL de agua. La capa acuosa se volvió a extraer con 10 mL de cloruro de metileno. El cloruro de metileno combinado se concentró hasta un aceite y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90) para dar 6-bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol (2,48 g, rendimiento 88,3 %). RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,12 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,68-1,87 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,24 (c, 1H, J = 7 Hz), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,19-3,33 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 19,3, 22,1, 33,1, 33,9, 52,5, 53,7, 59,9, 117,9, 123,3, 123,7, 128,9, 136,9, 151,3, 170,4; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 325, 327 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12F**

**2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-3-il-benzotiazol**

Una mezcla de 6-bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol (0,3 g, 0,9 mmoles), ácido 3-piridinilborónico (0,17 g, 1,4 mmoles) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (65 mg, 0,2 mmoles) en 15 mL de IPA se purgó con nitrógeno. Se añadió diclorobis(trifenilfosfino)paladio II (65 mg, 0,1 mmoles). Se disolvió carbonato de sodio (0,15 g, 1,35 mmoles) en 5 g de agua, se purgó con nitrógeno, y se añadió a la mezcla anterior. La mezcla se calentó a 65°C en nitrógeno durante 16 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron 20 mL de cloruro de metileno y el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró hasta un aceite y se disolvió en 10 mL de HCl 2N. La capa acuosa ácida se lavó con 10 mL de cloruro de metileno, el pH se ajustó con NaOH 4N a pH 10, y la base libre producto se extrajo con 20 mL de cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90) para dar el 2-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-3-il-benzotiazol puro (0,2 g, rendimiento 67 %). RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,14 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,27 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,64 (d ancho, 1H, J = 8 Hz), 7,90 (d ancho, 1H, J = 8 Hz), 8,03-8,05 (m, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,89 (d, 1H, J = 1,5 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 19,3, 22,2, 33,0, 34,0, 52,7, 53,8, 59,9, 119,7, 122,6, 123,3, 125,0, 134,2, 135,9, 136,2, 148,0, 148,1, 152,3, 170,7 ; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13****2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-4-il-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 4-piridinilborónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 33,5%). RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,14 (δ, 3H, J = 8 Hz), 1,44-1,49 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,43-1,48 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,22-3,37 (m, 4H), 7,52 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,65 (d, 2H, J = 6 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,1, 22,0, 33,0, 33,9, 52,5, 53,7, 59,9, 119,6, 121,4, 122,1, 122,6, 124,6, 125,4, 134,3, 136,2, 147,4, 149,8, 152,8, 171,2; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14****6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 5-(2-metoxipiridinil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 61,4% RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,15 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,24-2,30 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,44-2,48 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 6,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,41 (m, 1H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,2, 22,1, 33,0, 33,9, 52,8, 53,7, 53,8, 60,0, 110,7, 119,0, 122,5, 124,7, 129,4, 134,4, 136,1, 137,3, 144,8, 151,8, 163,2, 170,1; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15****6-(3-Cloro-piridin-4-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 4-(3-cloropiridinil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 39,4%). RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,15 (δ, 3H, J = 8 Hz), 1,43-1,52 (m 1H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,28 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 4H), 7,32 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,69 (s, 1H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,2, 22,1, 33,0, 33,9, 52,6, 53,7, 60,0, 121,8, 122,0, 125,2, 126,5, 129,9, 132,6, 135,4, 146,7, 147,4, 149,8, 152,5, 171,3; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 358 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16****6-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 3-(2,6-difluoropiridinil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del

título (rendimiento 9,0% RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 ( $\delta$ , 3H, J = 9 Hz), 1,43-1,52 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,28 (c, 1H, J = 9 Hz), 2,42-2,68 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 4H), 6,94 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 19,2, 22,1, 33,0, 34,0, 52,6, 53,7, 60,0, 106,3, 106,3, 106,6, 106,7, 121,4, 121,5, 122,4, 126,2, 126,3, 129,0, 129,0, 135,8, 144,6, 144,6, 144,7, 144,7, 152,3, 161,2, 171,2; (DCI/ $NH_3$ ) m/z 360 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 17

#### 2-Metil-2'-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-[5,6'libenzotiazolilo

El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 5-(2-metil-benzotiazolil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH: $CHCl_3$  10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 60,6% RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 ( $\delta$ , 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,70-1,89 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,27 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,23-3,39 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,08 (m, 1H), 8,19 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 19,3, 20,5, 22,1, 33,1, 34,0, 52,8, 53,8, 59,9, 119,7, 120,7, 121,2, 122,4, 124,4, 125,4, 134,4, 136,0, 137,3, 138,7, 151,9, 153,7, 167,3 170,2; (DCI/ $NH_3$ ) m/z 394 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 18

#### 3-{2-r2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-quinolina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 3-quinolinilborónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH: $CHCl_3$  10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 52,3%). RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 ( $\delta$ , 3H, J = 8 Hz), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,25-2,31 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 1H), 3,24-3,39 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 8,17 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 9,23 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 19,3, 22,1, 33,1, 34,1, 52,7, 53,8, 60,1, 120,0, 122,8, 125,3, 126,8, 127,7, 129,0, 129,2, 133,1, 134,3, 136,3, 147,0, 149,5, 152,3; (DCI/ $NH_3$ ) m/z 374 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 19

#### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-pirimidin-5-il-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo la 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH: $CHCl_3$  10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 63,5%). RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 ( $\delta$ , 3H, J = 8 Hz), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,24-2,31 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,23-3,40 (m, 4H), 7,64 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 8,05 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,99 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 19,3, 22,1, 33,1, 34,0, 52,6, 53,7, 60,0, 119,7, 123,1, 124,6, 130,5, 133,8, 136,6, 152,8, 154,6, 157,1; (DCI/ $NH_3$ ) m/z 325 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 20

#### 6-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo la 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH: $CHCl_3$  10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 66,7%). RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,14 ( $\delta$ , 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,27 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 3,22-3,39 (m, 4H), 7,01 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 7,97 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 19,2, 22,1, 33,0, 33,9, 52,6, 53,7, 59,9, 109,1, 109,5, 119,6, 122,6, 124,8, 133,0, 134,1, 134,1, 136,2, 139,4, 139,5, 145,4, 152,2, 161,4, 163,8, 170,8; (DCI/ $NH_3$ ) m/z 342 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 21

#### 5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-nicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 78,6%). RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,15 (δ, 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,27 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 8,04 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,18 (m, 1H), 8,86 (d, 1H, J = 4 Hz), 9,07 (d, 1H, J = 4 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,2, 22,0, 33,0, 34,0, 52,5, 53,7, 59,9, 109,9, 116,2, 119,9, 123,0, 124,7, 131,6, 136,2, 136,5, 136,9, 150,2, 151,4, 152,8, 171,7; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 22

#### 6-(1-Metil-1H-indol-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il-etil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 5-(1-metil-1H-indolil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 23,1% RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,15 (δ, 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,26 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,42-2,47 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05 (m, 1H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,2, 22,0, 33,0, 33,1, 33,8, 52,9, 53,8, 59,9, 101,2, 109,3, 119,4, 119,4, 121,2, 122,0, 125,5, 128,6, 129,2, 131,9, 135,7, 135,9, 139,2, 151,1, 169,1; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

#### 6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 12F, pero sustituyendo el ácido 3-(2,6-dimetilpiridinil)borónico por el ácido 3-piridinilborónico. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH:CHCl<sub>3</sub> 10:90, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento 67,9% RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ 1,15 (δ, 3H, J = 8 Hz), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,27 (c, 1H, J = 8 Hz), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,61-2,67 (m, 1H), 3,23-3,40 (m, 4H), 7,05 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8, 3 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8 Hz); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 19,2, 22,0, 23,7, 24,5, 33,0, 33,9, 52,7, 53,7, 59,9, 120,2, 121,4, 121,8, 126,9, 133,1, 135,3, 136,4, 137,3, 151,6, 154,5, 156,2, 170,1; (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 24

#### 4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo y 4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo

### Ejemplo 24A

#### 2-amino-4-bromo-fenol

El 4-bromo-2-nitro-fenol (CAS Núm. 7693-52-9, de Aldrich) se redujo a 2-amino-4-bromo-fenol con un rendimiento de 87% mediante el método descrito por D. A. Nugiel, K. Jacobs, L. Cornelius, C. H. Chang, P. K. Jadhav, E. R. Holler, R. M. Klabe, L. T. Bachelier, B. Cordova, S. Garber, C. Reid, K. A. Logue, L. J. Gorey-Feret, G. N. Lam, S. Erickson-Vitanen, y S. P. Seitz, en el Journal of Medicinal Chemistry (1997) 40, 1465-474.

### Ejemplo 24B

#### 5-bromo-2-vinil-benzoxazol

Una mezcla de 12 g de ácido metanosulfónico y 1,8 g de pentóxido de fósforo (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) se agitó durante 12 horas. A esta suspensión bien agitada se le añadieron 0,346 g (4,8 mmoles) de ácido acrílico y 0,808 g (4 mmoles) de 2-amino-4-bromo-fenol. La reacción se calentó a 78°C durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió después lentamente en una suspensión bien agitada de 15 mL de NaOH acuoso al 50% en 200 g de hielo y agua. La mezcla se vertió después en un embudo separador y se sacudió con 300 mL de agua, 200 mL de éter dietílico, y 75 mL de diclorometano y se sacudió vigorosamente. Una pequeña cantidad de sólido se eliminó mediante filtración por succión, y el producto filtrado se sacudió de nuevo vigorosamente en un embudo separador. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío hasta un jarabe espeso que se cristalizó para dar grandes estrellas de color amarillo. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: diclorometano 1:1) produjo 0,404 g (45%) de 5-bromo-2-vinil-benzoxazol en forma de polvo de color blanco, pf 55-56°C. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 17, 10,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H); Espectro

de masas: [M + H]<sup>+</sup> a 224,0 y 226,0.

#### Ejemplo 24C

##### 5 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo

Una mezcla de 224 mg (1 mmoles) de 5-bromo-2-vinil-benzoxazol, 191 mg (1,3 mmoles) de ácido 4-cianofenilborónico, 55 mg (0,03 mmoles) de tris-(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (CAS Núm. 52409-22-0), 0,2 mL (0,06 mmoles) de una solución al 10% de tri-terc-butilfosfina en hexano, y 1,5 mL de tetrahidrofurano se agitó a 23°C durante 24 horas. Ésta se calentó después a 65 °C durante 0,5 horas, después se enfrió. La mezcla se filtró mediante succión para eliminar los productos particulados, después se repartió entre 80 mL de agua y una mezcla de 30 mL de acetato de etilo y 10 mL de hexano. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con hexano: diclorometano 1:1) para dar 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo (192 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco: pf 143-144 °C; RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 17,4, 10,5 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 5,91 (d, J = 10,5 Hz, 1 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 247,1.

#### Ejemplo 24D

##### 20 4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo

Una solución de 24,6 mg (0,1 mmoles) de 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo y 24 mg de 2-metil-pirrolidina racémica (Aldrich, CAS Núm. 765-38-8) en 0,25 mL de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a vacío hasta un vidrio para dar el producto racémico puro 4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo 33 mg (100%): RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,2-3,32 (m, 4 H), 1,44-2,65 (m, 7 H), 1,15 (m, 3 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 332,1.

#### Ejemplo 24E

##### 30 4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo

Una solución de 2-(R)-metilpirrolidina en éter di-isopropílico se preparó añadiendo 535 mg (2,28 mmoles) de L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina a una mezcla de 2 mL de éter di-isopropílico y 2 mL de NaOH acuoso al 12%. Después de agitar, la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se añadió a una suspensión de 140 mg (0,57 mmoles) de 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo en 2 mL de etanol con agitación. Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la reacción se concentró a vacío hasta un vidrio que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 2%/NH<sub>4</sub>OH al 0,1%:diclorometano) para dar para dar un producto puro en forma de un vidrio transparente que se cristalizó para dar 187 mg (99%) de un sólido de color blanco 4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo: pf 70-72 °C; RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (m, 1 H), 7,82 (m, 4 H), 7,70 (m, 2 H), 3,2-3,45 (m, 4 H), 1,4-2,65 (m, 7 H), 1,15 (d, J = 6 Hz, 3 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 332,2.

#### Ejemplos 25-48

De una manera similar a los métodos descritos antes, viales que contenían 15 mg (0,061 mmoles) de 4-(2-vinil-benzoxazol-5-il)-benzonitrilo en 0,3 mL de metanol se trataron con diferentes aminas o hidrocloruros de aminas (se utilizaron 0,1 mL de Et<sub>3</sub>N como co-aditivo para los hidrocloruros de aminas). Las reacciones se agitaron hasta 5 días, y después se concentraron a alto vacío para dar los productos. Los siguientes ejemplos muestran análogos preparados mediante esta ruta.

#### Ejemplo 25

##### 55 4-[2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]1-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando pirrolidina como amina con un rendimiento de 57%: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,25 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 2,7 (m, 4 H), 1,84 (m, 4 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 318,2.

#### Ejemplos 26

##### 60 4-{2-[2-(2-(S)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando 2-(S)-metilpirrolidina como amina con un rendimiento de 59%: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,2-3,32 (m, 4 H), 1,44-2,65 (m, 7 H), 1,15 (m, 3 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 332,2.

5

**Ejemplo 27****4-{2-[2-(3-(R)-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63% utilizando 3-(R)-hidroxi-pirrolidina como amina: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 4,5 (m, 1 H), 3,4 (m, 2 H), 2,05-2,3 (m, 3 H), 1,85 (m, 4 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 334,2.

15 **Ejemplo 28****4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% utilizando 2-(S)-hidroximetil-pirrolidina como amina: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,8 (m, 2 H), 1,8-3,6 (m, 8 H), 1,60 (m, 4 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 348,2.

25 **Ejemplo 29****4-{2-[2-(2-(R),5-(R)-Dimetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% utilizando hidrocloreuro de 2-(R),5-(R)-dimetil-pirrolidina como amina: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,4 (m, 4 H), 1,4-2,2 (m, 6 H), 1,2 (m, 6 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 346,2.

**Ejemplo 30**35 **4-[2-(2-Piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

El compuesto del título se preparó utilizando piperidina como amina con un rendimiento de 64%: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,2 (m, 2 H), 3,0 (m, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 1,4-1,65 (m, 6 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 332,2.

40

**Ejemplo 31****4-{2-[2-(2-(R)-metil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

45 El compuesto del título se preparó utilizando L-tartrato de 2-(R)-metilpiperidina con un rendimiento de 61%: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 2,9-3,3 (m, 5 H), 2,4 (m, 2 H), 1,65 (m, 4 H), 1,3 (m, 2 H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 3 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 346,2.

50 **Ejemplo 32****4-{2-[2-(2-(S)-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65% utilizando 2-(S)-metoximetil-pirrolidina como amina: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 3,35 (s, 3 H), 3,2-3,4 (m, 6 H), 2,4-2,9 (m, 3 H), 1,8-2 (m, 4 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 362,2.

60 **Ejemplo 33****4-[2-(2-Azeqan-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzoniitrilo**

El compuesto del título se preparó utilizando azepano como amina con un rendimiento de 64%: RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50

(dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,2 (m, 4 H), 2,8 (m, 4 H), 1,6-1,75 (m, 8 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  346,2.

#### Ejemplo 34

##### 5 4-[2-(2-Dietilamino-etil)-benzoxazol-5-il]-benzocitrilo

El compuesto del título se preparó utilizando dietilamina con un rendimiento de 90%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,2 (m, 4 H), 2,7 (m, 4 H), 1,12 (t,  $J = 6$  Hz, 6 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  320,2.

10

#### Ejemplo 35

##### 4-{2-[2-(Isopropil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo

15 El compuesto del título se preparó utilizando N-(metil)isopropilamina con un rendimiento de 61%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,0-3,2 (m, 5 H), 2,39 (m, 2 H), 1,1 (m, 6 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  320,2.

20

#### Ejemplo 36

##### 4-{2-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo

25 El compuesto del título se preparó utilizando N-(metil) terc-butilamina con un rendimiento de 57%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,0-3,2 (m, 5 H), 2,35 (m, 2 H), 1,1 (m, 9 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  334,2.

#### Ejemplo 37

##### 4-{2-[2-(Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo

30 El compuesto del título se preparó utilizando N-(metil)butilamina con un rendimiento de 70%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,0-3,2 (m, 3 H), 2,45 (m, 4 H), 1,55 (m, 4 H), 1,35 (m, 2 H), 1,1 (t,  $J = 6,3$  Hz, 3 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  334,2.

35

#### Ejemplos 38

##### 4-{2-[2-(2-Hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo

40 El compuesto del título se preparó utilizando 2-hidroximetil-piperidina con un rendimiento de 73%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 4,0 (m, 1 H), 3,7 (m, 2 H), 3,4 (m, 5 H), 2,7-2,9 (m, 2 H), 1,7-1,9 (m, 6 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  362,2.

#### Ejemplo 39

##### 4-(2-{2-[2-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-etil}-benzoxazol-5-il)-benzocitrilo

50 El compuesto del título se preparó utilizando 2-hidroxietil-piperidina con un rendimiento de 73%: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,9 (m, 1H), 3,78 (m, 1 H), 3,4 (m, 6 H), 1,75-2,05 (m, 10 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  376,2.

#### Ejemplo 40

##### 4-{2-[2-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo

55 El compuesto del título se preparó utilizando 2-isopropil-pirrolidina racémica como amina: RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,50 (dd,  $J = 7,5, 1,8$  Hz), 3,4 (m, 1 H), 3,1-3,25 (m, 3 H), 2,65 (m, 1 H), 2,2-2,28 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,5-1,7 (m, 4 H), 0,92 (d,  $J = 6$  Hz, 3 H), 0,88 (d,  $J = 6$  Hz, 3 H); Espectro de masas:  $[M + H]^+$  360,2.

60

#### Ejemplo 41

**4-{2-[2-(2-(R)-Metil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

5 El compuesto del título se preparó utilizando hidrocloreuro de 2-(R)-metil-azetidina con un 82% después de la cromatografía ((MeOH:NH<sub>4</sub>OH conc 9:1) al 2% y después al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,80 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 3,05-3,20 (m, 3 H), 3,38 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7,83 (m, 4 H), 7,92 (t, J = 1 Hz, 1 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 318.

**Ejemplo 42****4-{2-[2-(2-(S)-Fluorometil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

10 El compuesto del título se preparó utilizando hidrocloreuro de 2-(S)-fluorometil-azetidina con un 80% después de la cromatografía ((MeOH:NH<sub>4</sub>OH conc. 9:1) al 2% y después al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,96 (m, 2 H), 3,03 (m, 4 H), 3,17 (m, 1 H), 3,40 (td, J = 7,63, 3,05 Hz, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 1,02 Hz, 2 H), 7,83 (m, 4 H), 7,92 (t, J = 1,36 Hz, 1 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 336.

**Ejemplo 43****4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

20 El compuesto del título se preparó utilizando hidrocloreuro de 2-(S)-hidroximetil-azetidina con un 79% después de la cromatografía ((MeOH:NH<sub>4</sub>OH conc. 9:1) al 2% y después al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,92 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,56 (s, 1 H), 3,58 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,02 Hz, 2 H), 7,83 (m, 4 H), 7,92 (s, 1 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 334.

**Ejemplo 44****4-{2-(2-Azetidín-1-il-etil)-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

30 El compuesto del título se preparó utilizando azetidina en 85% después de la cromatografía ((MeOH:NH<sub>4</sub>OH conc. 9:1) al 2% y después al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,10 (m, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 3,30 (t, J = 7,12 Hz, 4 H), 7,68 (d, J = 1,36 Hz, 2 H), 7,82 (m, 4 H), 7,91 (t, J = 1,19 Hz, 1 H); Espectro de masas: [M + H]<sup>+</sup> 334.

**Ejemplo 45****4-(2-{2-[cis-2,6-dimetil-piperidín-1-il]-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

35 El compuesto del título se preparó utilizando cis-2,6-dimetilpiperidina; [M + H]<sup>+</sup> 360.

**Ejemplo 46****4-(2-{2-[1,4,5,6-tetrahidropirimidín-1-il]-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

45 El compuesto del título se preparó utilizando 1,4,5,6-tetrahidropirimidina; [M + H]<sup>+</sup> 331.

**Ejemplo 47****4-(2-{2-[etil-isopropil-amino]-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

50 El compuesto del título se preparó utilizando etil-isopropil-amina; [M + H]<sup>+</sup> 334.

**Ejemplo 48****4-{2-[2-(2-(2-metil-propil)-pirrolidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo**

55 El compuesto del título se preparó utilizando 2-(2-metil-propil)pirrolidina; [M + H]<sup>+</sup> 374.

Los Ejemplos 65 a 92 no son ejemplos de la invención reivindicada.

**Ejemplo 65****4-{1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidín-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo****Ejemplo 65A**

**1-But-3-inil-2-(R)-metil-pirrolidina**

A un matraz sellado se le añadieron L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina (21,1 g, 90 mmoles), p-toluenosulfonato de 3-butinilo (15,7 mL, 89 mmoles), carbonato de potasio en polvo (18,5 g, 134 mmoles) y CH<sub>3</sub>CN (160 mL). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 24 horas y la reacción se verificó mediante GC para determinar el completo consumo del tosilato. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró; la torta húmeda se lavó con CH<sub>3</sub>CN (40 mL). El producto filtrado combinado se utilizó en la siguiente etapa sin ningún tratamiento adicional.

**Ejemplo 65B****4-Bromo-2-[4-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-but-1-inil]-fenilamina**

A una solución de 1-butin-3-il-2-metil-pirrolidina en CH<sub>3</sub>CN (preparada en Ejemplo 65A suponiendo una conversión de 100%, 89 mmoles) se le añadió 4-bromo-2-yodo-fenilamina (12,0 g, 40 mmoles) en nitrógeno seguido de la adición de CuI (0,38 g, 2,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,70 mg, 1,0 mmoles) y diisopropilamina (33,6 mL, 240 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual el análisis mediante HPLC analítica indicó que se había consumido toda la 4-bromo-2-yodo-fenilamina. El disolvente CH<sub>3</sub>CN se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con IPAC (500 mL) y NaHCO<sub>3</sub> al 5% (2 X 300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (11,96 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 65C****5-Bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

A una suspensión enfriada (0°C) de KO-tBu (95%, 7,8 g, 66 mmoles) en NMP (150 mL) se le añadió una solución de 4-bromo-2-[4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-but-1-inil]-fenilamina (10 g, 33 mmoles) en NMP (50 mL) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo 5 °C. La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas en nitrógeno. La HPLC indicó que se había consumido toda la sustancia de partida. Se añadió lentamente H<sub>2</sub>O (400 mL) a la mezcla de reacción seguido de la adición de IPAc (500 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min. y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó después con salmuera al 20% (3 X 200 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se trató con carbón activado. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (6,2 g), que se utilizó en la siguiente reacción de acoplamiento sin purificación adicional. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,33 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,87-2,02 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,89, 133,92, 129,91, 122,98, 121,77, 112,16, 111,75, 98,32, 60,47, 53,60, 53,34, 33,19, 26,30, 22,14, 19,56, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 307.

**Ejemplo 65D****4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo**

Un matraz de reacción se cargó con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 g, 3,5 mmoles), CsF (0,38 g, 2,5 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (425 mg, 2,5 mmoles), y H<sub>2</sub>O (10 mL) seguido de una solución en tolueno (10 mL) de 5-bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol (307 mg, 1,0 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió después 2-diciclohexilfosfina(bifenilo) (35 mg, 0,1 mmoles) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 mg, 0,05 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó después a 65 °C durante la noche en nitrógeno después de lo cual la HPLC indicó que se había consumido todo el 5-bromo-2-[2-(R)-metil-pirrolidin-1-il-etil]-1H-indol. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió IPAc (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptano/acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N (600mL/40mL/5mL/2mL). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido (148 mg). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,22(s, 1H), 7,65-7,74 (m, 5H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,01-3,16 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,33 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,99, 139,96, 135,61, 132,05, 130,30, 128,74, 127,32, 120,02, 119,13, 118,36, 111,13, 109,16, 99,49, 61,25, 53,68, 53,57, 32,92, 26,21, 22,14, 18,98, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 330.

**Ejemplo 65E****4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo HCl**

La base libre 4-{2-[2-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo (148 mg) se disolvió en EtOAc (3 mg), a la

solución se le añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,3 mL). La sal HCl precipitó y se recogió mediante filtración para dar 135 mg de la sal HCl en forma de un sólido.

#### Ejemplo 65F

##### 5-Bromo-1-metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol

A una suspensión refrigerada (0 °C) de KO-tBu (95%, 6,2 g, 52 mmoles) en NMP (120 mL) se le añadió una solución de 4-bromo-2-[4-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-but-1-inil]-fenilamina (8,0 g, 26 mmoles) en NMP (50 mL) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas en nitrógeno. La HPLC indicó que se había consumido toda la sustancia de partida. Después se añadió MeI (1,95 mL, 31,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La HPLC indicó que se había metilado todo el indol intermedio. Se añadió lentamente H<sub>2</sub>O (300 mL) a la mezcla de reacción seguido de adición de IPAc (400 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera al 20% (3 X 150 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se trató con carbón activado. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (7,5 g), que se utilizó en la siguiente reacción de acoplamiento reacción sin purificación adicional. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,39 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,30, 135,60, 129,18,123,08, 121,92, 112,29, 109,95, 98035, 60,16, 54,22, 53,19, 32091, 29,86, 26,85, 22,00, 19,34, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 322.

#### Ejemplo 65G

##### 4-{1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]1H-indol-5-il-benzonitrilo

Un matraz de reacción se cargó con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 g, 3,5 mmoles), CsF (0,38 g, 2,5 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (425 mg, 2,5 mmoles), y H<sub>2</sub>O (10 mL) seguido de una solución en tolueno (10 mL) de 5-bromo-1-metil-2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol (320 mg, 1,0 mmoles). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió después Cy<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>(5-bromo-2-[2-(R)-metilpirrolidin-1-il)-etil]-1-H-indol) (35 mg, 0,1 mmoles) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 mg, 0,05 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó después a 65 °C durante la noche en nitrógeno. La HPLC indicó que se había consumido todo el 5-bromo-1-metil-2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió IPAc (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptano/acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N (600 mL/740 mL/5 mL/2 mL). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido (154 mg). RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,66 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,16 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,80, 140,39, 137,11, 132,04, 130,19, 128,11, 127,27, 119,86, 119,08, 118,43, 109,18, 99,37, 60,15, 54,19, 53,24, 32,89, 29,91, 26,85, 21,98, 19,32, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 344.

#### Ejemplo 66

##### 3-{1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65G, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,27 d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,18 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,87-1,94, (m, 1H), 1,66-1,88 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,52, 140,31, 136,94, 131,23, 130,40,129,18, 129,02, 128,13, 119,77, 118,95, 112,41, 109,20, 99,30, 60,19, 54,21, 53,28, 32,91, 29,92, 26,86, 22,00, 19,32, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 344.

#### Ejemplo 67

##### 3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,07 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,17 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

143,69, 140,77, 135,34, 131,24, 130,39, 129,97, 128,98, 128,77, 119,72, 118,98, 118,07, 112,35, 110,98, 99,17, 60,54, 53,63, 53,45, 33,18, 26,42, 22,15, 19,52,  $[M+H]^+$  a m/z 330.

#### Ejemplo 68

5

#### 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se substituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-fluorofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,82-2,94 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,16 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162,53, 160,12, 140,37, 138,68, 134,82, 131,53, 128,66, 128,33, 120,04, 117,84, 115,13, 114,92, 110,61, 99,00, 60,51, 53,68, 53,53, 33,21, 26,52, 22,17, 19,59,  $[M+H]^+$  a m/z 323,

#### Ejemplo 69

#### 5-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se substituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3,5-difluorofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,04 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,16 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164,00 (d), 161,56 (d), 145,94, 140,73, 135,42, 130,09, 128,66, 119,70, 117,99, 110,81, 109,70 (d), 100,94 (t), 99,19, 60,52, 53,68, 53,47, 33,21, 26,45, 22,17, 19,56,  $[M+H]^+$  a m/z 341.

#### Ejemplo 70

#### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se substituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-trifluorometoxifenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,16 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 1H), 1,06 (d, J = 3,5 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147,40, 141,36, 140,41, 135,05, 131,08, 128,70, 128,13, 121,60, 120,79, 120,04, 119,07, 118,01, 110,74, 99,11, 60,61, 53,66, 53,53, 33,19, 26,47, 22,17, 19,51,  $[M+H]^+$  a m/z 389.

#### Ejemplo 71

40

#### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-piridin-3-il-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se substituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-piridinilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,05-3,18 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,57 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147,90, 146,77, 137,76, 136,70, 135,76, 134,10, 128,95, 128,69, 123,17, 120,46, 118,14, 111,58, 100,15, 63,18, 53,67, 53,13, 31,91, 25,73, 21,86, 16,81,  $[M+H]^+$  a m/z 306.

50

#### Ejemplo 72

#### 1-(3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-fenil)-etanona

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se substituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-acetilfenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,13 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197,75, 142,94, 140,50, 137,08, 135,11, 131,58, 131,27, 128,72, 128,44, 126,79, 125,63, 119,99, 118,04, 110,73, 99,08, 60,42, 53,64, 53,48, 33,18, 27,02, 26,53, 27,02, 26,53, 22,13, 19,57,  $[M+H]^+$  a m/z 347.

60

#### Ejemplo 73

**5-Furan-2-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 5-furanilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,34-7,37(m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 0,82, 3,29 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 1,92, 3,29 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,28-2,41 (m, 2H), 2,14 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,82-1,98 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155,44, 140,48, 140,25, 134,91, 128,31, 122,55, 117,33, 115,05, 111,05, 111,20, 110,55, 99,15, 60,48, 53,66, 53,45, 33,21, 26,49, 22,15, 19,59,  $[M+H]^+$  a m/z 275.

**Ejemplo 74****5-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido (2,6-difluoro-3-piridinil)borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,08 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 3,02, 8,10 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,14 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,70-1,89 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160,32 (d), 158,00 (dd), 156,21 (d), 144,69 (m), 140,78, 135,16, 128,43, 126,60, 121,04, 119,82, 110,64, 105,74 (d), 99,03, 60,44, 53,64, 53,45, 33,20, 26,43, 22,15, 19,59,  $[M+H]^+$  a m/z 342.

**Ejemplo 75****5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido (6-metoxi-3-piridinil)borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,54, 8,58 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,78, 8,37 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,03-3,06 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 2H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,13 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162,35, 144,44, 140,47, 137,44, 134,85, 131,51, 128,99, 128,75, 119,68, 117,54, 110,79, 110,23, 98,96, 60,43, 53,67, 53,51, 33,20, 26,55, 22,15, 19,595,  $[M+H]^+$  a m/z 336.

**Ejemplo 76****5-(4-Metanosulfonil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-metanosulfonilfenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,16 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148,04, 140,82, 137,19, 135,56, 130,04, 128,75, 127,47, 127,34, 119,95, 118,45, 110,89, 99,22, 60,47, 53,62, 53,41, 44,82, 33,15, 26,43, 22,12, 19,52,  $[M+H]^+$  a m/z 383.

**Ejemplo 77****5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido (2,6-dimetil-3-piridinil)borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,03 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  154,98, 154,83, 140,31, 137,83, 135,19, 134,50, 130,81, 128,11, 121,78, 120,18, 119,83, 110,13, 98,79, 60,45, 53,64, 53,50, 33,20, 26,52, 24,28, 23,45, 22,14, 19,59,  $[M+H]^+$  a m/z 334.

**Ejemplo 78****1-(4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-fenil)-etanona**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-acetilfenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,02(s, 1H), 7,92 (d, J = 8,65 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,64 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,23 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04-3,11 (m,

1H), 2,83-2,94 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197,24, 147,22, 140,60, 135,43, 134,38, 130,89, 128,49, 126,80, 120,04, 118,29, 110,82, 99,22, 60,49, 53,66, 53,48, 33,17, 26,85, 26,51, 22,14,19,54, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 347.

5

**Ejemplo 79****5-(3-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

10 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-fluorofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,88, 161,46, 144,91, 140,50, 135,16, 131,16, 129,58, 129,49, 128,66, 122,56, 119,97, 118,00, 113,87, 113,65, 112,57, 110,69, 99,11, 60,48, 53,67, 53,51, 33,21, 26,52, 22,16, 19,59, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 323.

15

**Ejemplo 80****Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-fenil)-amina**

20

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-dimetilfenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 0,82, 8,92 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 2H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,88, 139,82, 134,37, 132,61, 131,19, 128,68, 127,55, 119,88, 117,05, 112,82, 110,40, 98,92, 60,48, 53,70, 53,60, 41,00, 33,19, 26,63, 22,15, 19,56, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 348.

25

**Ejemplo 81****5-(4-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

30

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 4-clorofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 0,82 Hz, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,13 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,99, 140,35, 135,02, 131,67, 131,18, 128,69, 128,30, 128,17, 119,93, 117,85, 110,71, 99,09, 60,57, 53,67, 53,53, 33,17, 26,49, 22,15, 19,50, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 339.

35

**Ejemplos 82**

40

**5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 2,4-dimetoxi-5-pirimidinilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 1,78, 8,37 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,14 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,66-1,82 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,76, 163040, 156,90, 140,28, 134,91, 128,30, 123,77, 121,50, 119,85, 117,54, 110,27, 98,94, 60,42, 54,78, 54,08, 53,67, 53,55, 33,18, 26,55, 22,13, 19,56, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 367.

45

50

**Ejemplo 83****2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol**

55 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-trifluorofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,00 (s, 1H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,23 Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,13 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,02, 140,53, 135,34, 130,91, 128,74, 127,07, 125,19, 125,11, 120,07, 118,27, 110,56, 99,22, 60,62, 53,67, 53,52, 33,17, 26,46, 22,17, 19,48, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 373.

60

**Ejemplo 84****2-Metil-5-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,87 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,78, 8,23 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,79-2,93 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,10 (c, J = 8,64 Hz, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,68, 153,65, 140,97, 140,33, 134,97, 133,00, 131,99, 128,74, 124,39, 120,91, 120,45, 120,36, 118,21, 110,72, 99,12, 60,48, 53,68, 53,54, 33,19, 26,57, 22,15, 20,47, 19,56,  $[M+H]^+$  a m/z 376.

#### Ejemplo 85

##### 8-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-quinolina

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 8-quinolinilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,68 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,78, 4,12 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,92, 8,23 Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 7,00, 8,23 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 2,97-3,03 (m, 1H), 2,76-2,92 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 2H), 2,08 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149,50, 146,11, 142,20, 139,58, 135,74, 135,04, 130,39, 130,13, 128,42, 126,22, 125,92, 123,60, 121,35, 120,40, 109,74, 99,19, 60,45, 53,75, 53,72, 33,17, 26,72, 22,14, 19,54,  $[M+H]^+$  a m/z 356.

#### Ejemplo 86

##### 5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol-5-il}-nicotinitrilo

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinitrilo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,33 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 2,06 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 1,78, 8,37 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,83-2,99 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151,20, 148,90, 141,34, 138,23, 136,62, 135,69, 128,96, 126,24, 119,43, 118,31, 111,40, 109,59, 99,23, 60,46, 53,63, 53,36, 33,21, 26,38, 22,16, 19,60,  $[M+H]^+$  a m/z 331.

#### Ejemplo 87

##### 5-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-12-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,14 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155,25, 140,62, 138,66, 135,32, 134,46, 128,77, 128,61, 119,90, 118,89, 118,18, 110,91, 99,08, 60,45, 55,65, 53,66, 53,48, 33,18, 26,63, 22,14, 19,56,  $[M+H]^+$  a m/z 336.

#### Ejemplo 88

##### 5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,07 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,78, 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,06 (d, J = 3,6 Hz, 3H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163,15, 160,81, 145,29, 145,15, 140,86, 139,35, 139,15, 136,14, 135,18, 128,80, 119,69, 117,99, 111,00, 109,01, 108,65, 99,03, 60,45, 53,67, 53,47, 33,21, 26,49, 22,16, 19,60,  $[M+H]^+$  a m/z 324.

#### Ejemplos 89

##### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-pirimidin-5-il-1H-indol

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para 65D, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,72 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,85, 8,30 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,39-2,53 (m, 2H), 2,25 (c, J = 8,64 Hz, 1H),

2,01-2,08 (m, 1H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,86, 154,38, 141,08, 135,61, 135,50, 128,96, 125,02, 119,33, 118,07, 111,38, 99,19, 60,53, 53,63, 53,41, 33,18, 26,39, 22,16, 19,54, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 307.

#### 5 **Ejemplo 90 1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-piridin-3-il-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65G, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido 3-piridinilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,58, 4,73 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,15 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,64-1,83 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147,95, 146,77, 140,03, 137,64, 136,76, 133,94, 128,76, 128,08, 119,80, 118,15, 109,13, 99,16, 60,13, 54,09, 53,20, 32,82, 29,82, 26,73, 21,2, 19,20, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 320.

#### 15 **Ejemplo 91**

##### **1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-pirimidin-5-il-1H-indol**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65G, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,25 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,20 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,91, 154,33, 140,59, 137,14, 135,27, 128,30, 125,04, 119,33, 118,15, 109,55, 99,31, 60,13, 54,19, 53,20, 32,88, 29,91, 26,86, 21,97, 19,33 [M+H]<sup>+</sup> a m/z 321.

#### 25 **Ejemplo 92**

##### **5-{1-Metil-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]1-1H-indol-5-il}-nicotinonitrilo**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 65G, excepto que se sustituyó el ácido 4-cianofenilborónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,74 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,71 (d, J = 0,82 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,25 (c, J = 8,78 Hz, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 3H). RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,012, 148,93, 140,72, 137,99, 137,25, 136,55, 128,27, 126,24, 119,47, 118,40, 116,67, 109,59, 99,40, 60,17, 54,16, 53,14, 32,86, 29,94, 26,79, 21,96, 19,26, [M+H]<sup>+</sup> a m/z 345.

#### 35 **Ejemplo 93**

##### **4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazo}-5-il}-benzonitrilo**

#### 40 **Ejemplo 93A**

##### **Éster etílico de ácido 3-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)propiónico**

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 2-(R)-metilpirrolidina HCl (5,5 g, 45 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (20 mL). A la solución agitada se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> molido (8,3 g, 60 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Después se añadieron acrilato de etilo (3,25 mL, 30 mmoles) y EtOH (40 mL). La mezcla de reacción se agitó hasta que el análisis mediante GC mostró que se había completado (el % de Área de acrilato de etilo fue menor de 1% (aproximadamente 2 h)). La mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en exceso) se lavó con CH<sub>3</sub>CN (5-10 mL). La solución filtrada se concentró después a presión reducida hasta un volumen mínimo (suspensión de color blanco). Se añadieron metil-t-butil éter (MTBE) y H<sub>2</sub>O, momento en el cual se disolvieron todos los sólidos. La capa orgánica se lavó una segunda vez con agua y después se concentró para producir 5,6 g del compuesto del título. El producto oleoso se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### 55 **Ejemplo 93B**

##### **4-Bromo-benceno-1,2-diamina**

60 Se añadieron 4-bromo-2-nitroanilina (12 g, 55 mmoles), Pt/C al 1% (1,2 g) y THF (120 mL) se añadieron a una botella de 250 mL. La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de aproximadamente 2,81 Kg/cm<sup>2</sup> de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción de hidrogenación se controló mediante HPLC hasta que el % de Área de 4-bromo-2-nitroanilina fue menor de 1%. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró hasta un rendimiento de 10,6 g de 4-bromobenceno-1,2-diamina (en forma de un aceite de color negro que se solidifica). La 4-bromo-benceno-1,2-

diamina se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,28 (ancho, 4H), 6,54 (d, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H).

### Ejemplo 93C

#### 5-Bromo-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

En un matraz de fondo redondo se cargó éster etílico de ácido 3-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-propiónico (5,6 g, 30 mmoles), 4-bromo-benceno-1,2-diamina (5,6 g, 30 mmoles) y 56 mL de  $P_2O_5$  al 5% en  $CH_3SO_3H$  (reactivo de Eaton). Después de agitar brevemente, la solución homogénea se calentó a  $110^\circ C$  durante aproximadamente 24-48 h. La mezcla de reacción se sofocó con hielo (-50 g) y después el pH se ajustó lentamente a  $pH > 11$  con NaOH al 50%. El producto se extrajo con acetato de isopropilo (100 mL). La capa orgánica se extrajo después con  $NaHCO_3$  al 5%,  $H_2O$  y después se destiló hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,7 g). RMN  $H^1$  (500 MHz,  $[(CD_3)_2SO]$ )  $\delta$  1,00 (d, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), algunos protones no se identificaron fácilmente debido a una ampliación del intercambio. RMN  $C^{13}$  (500 MHz,  $[(CD_3)_2SO + 2$  gotas de DCl])  $\delta$  15,3, 21,0, 23,2, 31,0, 48,3, 52,3, 64,3, 115,9, 116,6, 117,9, 128,8, 130,2, 132,2, 151,1 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a una ampliación del intercambio a  $25^\circ C$ , pero se observaron en condiciones ácidas, 2 gotas de DCl). APPI-MS:  $(M+1)^+$  a 308 m/z.

### Ejemplo 93D

#### 4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzonitrilo

Se hizo burbujear gas nitrógeno ( $N_2$ ) a través de un solución de 5-bromo-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol (0,19 g, 0,6 mmoles) y ácido 4-cianofenilborónico ácido (0,13 g, 0,9 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (4 mL) y  $H_2O$  (2 mL). A la mezcla se le añadió  $Na_2CO_3$  2M (1,2 mL, 2,4 mmoles) y  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1:1), y esta mezcla se calentó a  $80^\circ C$ . Al cabo de aproximadamente 24 h, la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó después con  $H_2O$  y se destiló hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,08 g). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,21-3,35 (m, 2H), 7,43 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ , 1H), 7,62 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 4H), 7,76 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,4, 33,2, 51,5, 53,3, 60,5, 109,9, 118,9, 121,2, 127,5, 132,2, 133,0, 146,1, 156,1 (solapamiento de 2 picos y algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). APPI-MS:  $(M+1)^+$  a 331 m/z.

### Ejemplo 94

#### 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-piridin-3-il-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 3-piridinilborónico ácido por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $[(CD_3)_2SO]$ )  $\delta$  1,45 (d, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 3,21-3,32 (m, 5H), 3,47-3,83 (m, 5H), 4,02-4,13 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,83-8,87 (m, 2H), 9,30 (s, 1H). RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $[(CD_3)_2SO]$ )  $\delta$  15,1, 31,0, 23,4, 30,9, 112,6, 114,4, 124,3, 126,2, 131,0, 132,0, 137,2, 141,1, 141,3, 141,6, 151,1 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). APPI-MS:  $(M+H)^+$  a 307 m/z.

### Ejemplos 95

#### 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 4-fluorofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,28 (c, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 2H), 3,22-3,35 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ ; 1H), 7,54-7,59 (m, 3H), 7,68 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,4, 33,2, 51,6, 53,4, 60,5, 115,1, 115,3, 121,3, 128,5, 128,6, 134,3, 137,8, 137,8, 155,4, 1604,4, 162,8 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). APCI-MS:  $(M+1)^+$  a 324 m/z.

### Ejemplo 96

#### 1-(4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 4-acetilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $[(CD_3)_2SO]$ )  $\delta$  1,03 (d, 3H), 1,26-1,34 (m, 1H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 2,16 (c, 1H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,92-3,07 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 3H), 8,00-8,03 (m, 2H) (algunos picos se solapan con picos de DMSO); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 26,9, 27,4, 33,1, 51,6, 53,3, 60,5, 121,4, 127,0, 128,6, 133,7, 134,9, 146,3, 155,8, 197,2 (solapamiento de 2 picos y algunos picos de la GC no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS:  $(M+1)^+$  a 348 m/z.

### Ejemplo 97

#### 3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 3-cianofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,19 (d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ , 1H), 7,51 (t, 1H), 7,58 (dt,  $J = 1,45$  y  $7,7$ , 1H), 7,62 (d, 1H), 7,72 (dt,  $J = 1,4$  y  $7,8$ , 1H), 7,83-7,86 (t, 1H), 7,89 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,4, 22,1, 27,3, 33,1, 51,6, 53,3, 60,6, 112,5, 118,7, 121,1, 129,2, 129,7, 130,5, 131,4, 132,7, 142,9, 155,9 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS:  $(M+1)^+$  a 331 m/z.

### Ejemplo 98

#### 1-(3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 3-acetilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,14-3,19 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 7,47 (dd,  $J = 1,8$  y  $8,4$ , 1H), 7,52 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (dc,  $J = 1,0$  y  $7,7$ , 1H), 7,90 (dc,  $J = 1,0$  y  $7,7$ , 1H), 8,22 (t, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,0, 27,4, 33,2, 51,6, 53,3, 60,5, 121,3, 126,3, 126,8, 128,6, 131,7, 134,1, 137,2, 142,1, 155,7, 197,6 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS:  $(M+1)^+$  a 348 m/z.

### Ejemplos 99

#### 5-(3-Metoxi-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 3-metoxifenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,28 (c, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,86 (dc,  $J = 1,3$  y  $8,2$ , 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (dc,  $J = 1,0$  y  $7,7$ , 1H), 7,84 (t, 1H), 7,44 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ , 1H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,4, 33,2, 51,6, 53,4, 55,4, 60,6, 111,9, 112,9, 119,7, 121,4, 129,3, 135,1, 143,2, 155,3, 159,4 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS:  $(M+1)^+$  a 336 m/z.

### Ejemplo 100

#### 5-Furan-2-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 2-furanborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,28 (c, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,12-3,17 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 2H), 6,46 (c, 1H), 6,60 (dd,  $J = 0,8$  y  $3,4$ , 1H), 7,44 (dd,  $J = 0,8$  y  $1,9$ , 1H), 7,54 (d, 2H), 7,83 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,4, 22,1, 27,3, 33,1, 51,6, 53,3, 60,6, 103,7, 111,4, 118,4, 125,1, 141,0, 154,4, 155,4 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS:  $(M+1)^+$  a 296 m/z.

### Ejemplo 101

#### 5-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido (2,6-difluoro-3-piridinil)borónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,77-1,96 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 6,90 (dd,  $J = 2,9$  y  $8,1$ , 1H), 7,84 (dt,  $J = 1,7$  y  $8,4$ , 1H), 7,61 (d, 1H), 7,69

(s, 1H), 7,99 (dt, J = 7,8 y 9,6, 1H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,4, 22,1, 27,3, 33,1, 51,6, 53,3, 60,6, 106,0-106,4 (dd), 121,1-121,2 (dd), 122,5, 144,8, 155,9, 160,7, 160,8 (algunos picos C<sup>13</sup> no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 343 m/z.

## 5 Ejemplo 102

### 5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido (6-metoxi-3-piridinil)borónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18  
(d, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H),  
3,14-3,20 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,81 (dd, J = 0,7 y 8,6, 1H), 7,36 (dd, J = 1,7 y 8,3, 1H), 7,59 (d,  
1H), 7,66 (d, 1H), 7,81 (dd, J = 2,6 y 8,6, 1H), 8,40 (dd, J = 0,7 y 2,5, 1H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,4, 22,1,  
15 27,4, 33,1, 51,6, 53,4, 53,6, 60,6, 110,4, 120,9, 130,7, 131,8, 137,4, 144,6, 155,4, 162,7 (algunos picos C<sup>13</sup> no se  
identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 337 m/z.

## Ejemplo 103

### 5-(4-Metanosulfonil-fenil)-2-12-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 4-metanosulfonilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18  
(d, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H),  
25 3,09 (s, 3H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 1,8 y 8,4, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (dt, J =  
1,9 y 8,6, 2H), 7,97 (dt, J = 2,0 y 8,6, 2H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,5, 22,2, 27,4, 33,2, 44,8, 51,5, 53,3, 60,5,  
121,4, 127,5, 127,7, 132,9, 137,9, 147,2, 156,1 (solapamiento de 2 picos y algunos picos C<sup>13</sup> no se identificaron  
fácilmente debido a la ampliación del intercambio). ESI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 384 m/z.

## Ejemplo 104

### 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 2,4-dimetoxi-5-pirimidinilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17  
(d, 3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,77-1,97 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,57-2,63 (m,  
35 1H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,22-3,35 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,30 (dd, J = 1,6 y 8,2, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66  
(s, 1H), 8,28 (s, 1H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,5, 22,2, 27,4, 33,1, 51,6, 53,4, 54,2, 54,9, 60,6, 116,8, 122,8,  
126,6, 155,4, 157,1, 163,7, 167,7 (algunos picos C<sup>13</sup> no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del  
intercambio). DCI-MS; (M+1)<sup>+</sup> a 368 m/z.

## Ejemplo 105

### 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 3,4-(metilendioxi)fenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17  
(d, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,28 (c, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H),  
3,12-3,18 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 1,5 y 8,3, 1H), 7,55  
50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,5, 22,1, 27,4, 33,1, 51,6, 53,3, 60,5, 100,9, 107,8, 108,3  
120,5, 121,2, 135,1, 136,1, 146,2, 147,6, 155,2 (algunos picos C<sup>13</sup> no se identificaron fácilmente debido a la  
ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 350 m/z.

## Ejemplo 106

### 5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN H<sup>1</sup>  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,48-2,56 (m,  
60 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (s,  
1H), 8,25 (d, 1H), 8,49 (d, 1H); RMN C<sup>13</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19,5, 22,2, 27,4, 33,1, 51,6, 53,4, 55,7, 60,6, 119,1,  
121,3, 131,4, 135,0, 137,9, 140,5, 155,3, 155,8 (algunos picos C<sup>13</sup> no se identificaron fácilmente debido a la  
ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 337 m/z.

**Ejemplo 107****5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó 2,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$   
(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,77-1,94 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,46-2,54 (m,  
4H), 2,56-2,63 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (dd, J = 1,7 y 8,2, 1H),  
7,44-7,46 (m, 2H), 7,56 (d, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,1, 23,7, 24,4, 27,4, 33,1, 51,6, 53,3, 60,6,  
10 120,2, 121,3, 133,7, 134,3, 137,6, 154,7, 155,3, 155,6 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la  
ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 335 m/z.

**Ejemplo 108****15 Éster metílico de ácido 4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18  
(d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H),  
20 3,15-3,21 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,48 (dd, J = 1,7 y 8,3, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,69 (dt, J = 1,9 y 8,6,  
2H), 7,78 (d, 1H), 8,08 (dt, J = 1,9 y 8,6, 2H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,4, 33,2, 51,6, 52,2, 53,3,  
60,6, 121,4, 126,9, 127,9, 129,7, 133,9, 146,1, 155,7, 166,6 (solapamiento de 2 picos y algunos picos  $C^{13}$  no se  
identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 364 m/z.

**25 Ejemplo 109****2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-benzimidazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 4-metilsulfanilfenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d,  
3H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,46-2,55 (m, 4H), 2,57-2,62 (m, 1H),  
30 3,14-3,20 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 2H), 7,32 (dt, J = 2,2 y 8,5, 2H), 7,42 (dd, J = 1,7 y 8,4, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H),  
7,70 (d, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  16,4, 19,4, 22,1, 27,4, 33,1, 51,6, 53,4, 60,6, 121,1, 126,8, 127,4, 134,6,  
136,3, 138,6, 155,2 (solapamiento de 2 picos y algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la  
35 ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 352 m/z.

**Ejemplo 110****40 5-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzimidazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó el ácido 3,5-difluorofenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d,  
3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,29 (c, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H),  
3,14-3,20 (m, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 6,74 (tt, J = 2,3 y 8,9, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 1,8 y 8,4, 1H), 7,59  
45 (d, 1H), 7,70 (d, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,3, 33,2, 51,6, 53,3, 60,6, 101,6 (t), 109,7 (d), 109,9  
(d), 121,1, 132,8, 145,0 (t), 155,9, 161,4 (d), 163,9 (d) (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la  
ampliación del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 342 m/z.

**Ejemplo 111****50 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-pirimidin-5-il-1H-benzimidazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se  
sustituyó 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400  
55 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,21 (d, 3H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,34 (c, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H),  
2,62-2,67 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 1,7 y 8,3, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,99  
(s, 2H), 9,16 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,3, 22,2, 27,3, 33,1, 51,6, 53,3, 60,8, 120,8, 127,8, 134,8,  
154,5, 156,1, 156,4 (solapamiento de 1 pico y algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación  
del intercambio). DCI-MS: (M+1)<sup>+</sup> a 308 m/z.

**60 Ejemplo 112****8-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-quinolina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 8-quinolinilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,15 (d, 3H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,73-1,91 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,27 (c, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J = 4,1$  y  $8,2$ , 1H), 7,50 (dd,  $J = 1,6$  y  $8,2$ , 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,2$  y  $8,0$ , 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (dd,  $J = 1,4$  y  $7,2$ , 1H), 7,80 (dd,  $J = 1,5$  y  $8,1$ , 1H), 7,84 (d, 1H), 8,20 (dd,  $J = 1,8$  y  $8,3$ , 1H), 8,91 (dd,  $J = 1,8$  y  $4,2$ , 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,3, 22,1, 27,5, 33,1, 51,7, 53,4, 60,6, 120,6, 124,5, 126,0, 126,8, 128,5, 130,4, 133,1, 136,0, 141,2, 145,8, 149,6, 154,7 (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). DCI-MS:  $(M+1)^+$  a 357 m/z.

## 10 Ejemplo 113

### Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó el ácido 4-(dimetilamino)-fenilborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,17 (d, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,27 (c, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,22-3,33 (m, 2H), 6,80 (dt,  $J = 2,6$  y  $8,8$ , 2H), 7,41 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ , 1H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,67 (d, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,1, 27,5, 33,2, 40,9, 51,7, 53,4, 60,5, 112,7, 120,9, 127,6, 130,0, 135,4, 149,2, 154,8 (solapamiento de 3 picos y algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). DCI-MS:  $(M+1)^+$  a 349 m/z.

## 20 Ejemplo 114

### 5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 93D, excepto que se sustituyó 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 (d, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,30 (c, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 3,11-3,21 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 6,99 (ddd,  $J = 0,6$  y  $8,5$  y  $3,0$ , 1H), 7,86 (dd,  $J = 1,7$  y  $8,3$ , 1H), 7,62 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,99 (ddd,  $J = 2,6$  y  $7,7$  y  $8,4$ , 1H), 8,43-8,44 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19,5, 22,2, 27,3, 33,2, 51,6, 53,3, 60,6, 109,1 (d), 121,1, 130,5, 135,3 (d), 139,5 (d), 145,4 (d), 155,9, 162,2 (d) (algunos picos  $C^{13}$  no se identificaron fácilmente debido a la ampliación del intercambio). DCI-MS:  $(M+1)^+$  a 325 m/z.

## 35 Ejemplo 115

### Determinación de la Actividad Biológica

Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del receptor de histamina-3 (ligandos del receptor  $H_3$ ), se llevaron a cabo los siguientes ensayos de acuerdo con los métodos descritos previamente (European Journal of Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); y Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

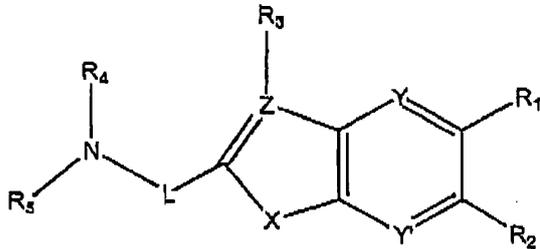
En pocas palabras, se homogeneizaron córtices cerebrales de rata Sprague-Dawley (1g de tejido /10 mL de tampón) en Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM que contenían cóctel inhibidor de proteasa (Calbiochem) utilizando un conjunto Polytron a 20.500 rpm. Los productos homogeneizados se centrifugaron durante 20 minutos a 40.000xg. El sobrenadante se decantó, y los sedimentos se pesaron. El sedimento se resuspendió mediante homogenización en un Polytron en 40 mL de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM con inhibidores de proteasa y se centrifugó durante 20 minutos a 40.000xg. El sedimento de membrana se resuspendió en 6,25 volúmenes (por gramo de peso húmedo de sedimento) de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM con inhibidores de proteasa y las alícuotas se congelaron instantáneamente en  $N_2$  líquido y se almacenaron a  $-70$  °C hasta que se utilizaron en los análisis. Las membranas corticales de rata (12 mg de peso húmedo/tubo) se incubaron con ( $^3H$ )-N- $\alpha$ -metilhistamina (-0,6 nM) con o sin antagonistas del receptor  $H_3$  en un volumen de incubación total de 0,5 mL de Tris-HCl 50 mM /EDTA 5 mM (pH 7,7). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para proporcionar una solución 20 mM, se diluyeron seriamente y después se añadieron a las mezclas de incubación antes de comenzar el análisis de incubación mediante la adición de las membranas. Se utilizó tioperamida (3  $\mu$ M) para determinar la unión no específica. Las incubaciones para la unión se llevaron a cabo durante 30 minutos a 25 °C y se terminaron mediante la adición de 2 mL de Tris-HCl 50 mM (pH 7,7) enfriado con hielo y filtración a través de placas Unifilter (Packard) enjuagadas previamente con polietilénimina al 0,3%. Estos filtros se lavaron 4 veces más con 2 mL de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo y se secaron durante 1 hora. La radiactividad se determinó utilizando técnicas de recuento mediante centelleo en líquido. Los resultados se analizaron mediante transformación de Hill y los valores de  $K_i$  se determinaron utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

5 Los compuestos representativos de la invención se unieron a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de alrededor de 810 nM a alrededor de 0,12 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de alrededor de 100 nM a alrededor de 0,12 nM. Los compuestos más preferidos de la invención se unen a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de alrededor de 20 nM a alrededor de 0,12 nM.

10 Los compuestos de la invención son ligandos del receptor de histamina-3 que modulan la función del receptor de histamina-3 mediante la alteración de la actividad del receptor. Estos compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Estos compuestos pueden ser también agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor histamina-3 o pueden ser agonistas que activan el receptor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

5 o una de sus sales, ésteres, amidas, farmacéuticamente aceptables, donde:

X es O, S, NH, o N(alquilo);

Y, e Y' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CH, CF, y N;

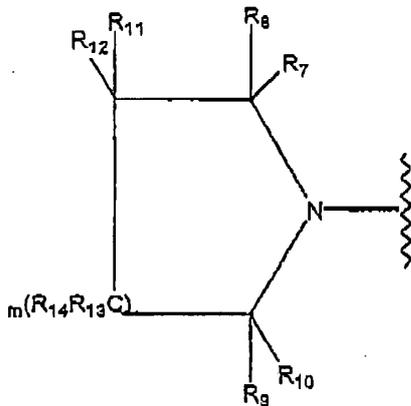
Z es N,

uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heterociclo;

10 el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, halo, ciano, y tioalcoxi;

R<sub>3</sub> está ausente;

15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos cada uno forman un anillo no aromático de estructura (a):



(a)

;

20 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, fluoroalquilo, y alquilo; o uno del par R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> o el par R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se toman juntos para formar un anillo C3-C6, donde 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S remplazan a un átomo de carbono en el anillo;

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, alquilo, y flúor;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y flúor;

25 L es  $-\text{C}(\text{R}_{15})(\text{R}_{16})_n-$ ;

R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, y flúor;

m es un número entero de 0-3; y

n es un número entero de 2-3.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo.

3. El compuesto de la reivindicación1, donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en cianofenilo, clorofenilo, fluorofenilo, nicotinilo, piridinilo, y quinolilo.

5 4. El compuesto de la reivindicación1, donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos cada uno forman un anillo no aromático de 4 a 7 miembros representado por la fórmula (a).

5. El compuesto de la reivindicación1, donde al menos un sustituyente representado por R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, and R<sub>10</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halo, fluoroalquilo, y hidroxialquilo,

10

6. El compuesto de la reivindicación1, donde:

R<sub>1</sub> es heteroarilo;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;

15 L es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

m es 1; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo de pirrolidinilo de fórmula (a),

donde uno de R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, y R<sub>10</sub> es metilo y los tres sustituyentes restantes son hidrógeno.

20 7. El compuesto de la reivindicación1 seleccionado del grupo que consiste en

4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-benzonitrilo;

3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-benzonitrilo;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-p-tolil-benzotiazol,

25 2-[2-(2-(R)-Methykpírrolidin-1-il)-etil]-5-m-tolil-benzotiazol;

5-(4-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

5-(3-Cloro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-, benzotiazol;

5-(4-Etil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-fenil)-amina;

30 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-5-il}-nicotinonitrilo;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-3-il-benzotiazol;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-6-piridin-4-il-benzotiazol;

35 6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

6-(3-cloro-piridin-4-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

6-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

2-Metil-2'-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-[5,6']bibenzotiazolilo;

3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-quinolina;

2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-pirimidin-5-il-benzotiazol;

40 5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

5-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol-6-il}-nicotinonitrilo;

6-(1-Metil-1-H-indol-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil] benzotiazol;

6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzotiazol;

4-{2-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

45 4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(S)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(3-(R)-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

50 4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(R),5-(R)-Dimetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-Piperidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(R)-metil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(S)-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-[2-(2-Azepan-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

55 4-[2-(2-Dietilamino-etil)-benzoxazol-5-il]-benzonitrilo;

4-{2-[2-(Isopropil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(Butil-metil-amino)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-Hidroximetil-piperidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

60 4-(2-{2-[2-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(R)-Metil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

4-{2-[2-(2-(S)-Fluorometil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;;

4-{2-[2-(2-(S)-Hidroximetil-azetidín-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzonitrilo;

- 4-[2-(2-Azetidin-1-il-etil)-benzoxazol-5-il]-benzocitrilo;  
 4-(2-{2-[cis-2,6-dimetil-piperidin-1-il]-etil}-benzoxazol-5-il)-benzocitrilo;  
 4-(2-{2-[1,4,5,6-tetrahidropirimidin-1-il]-etil}-benzoxazol-5-il)-benzocitrilo;  
 4-(2-{2-[etil-isopropilamino]-etil}-benzoxazol-5-il)-benzocitrilo;  
 5 4-{2-[2-(2-(2-metil-propil)-pirrolidin-1-il)-etil]-benzoxazol-5-il}-benzocitrilo;  
 4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzocitrilo;  
 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-piridin-3-il-1H-benzimidazol;  
 5-(4-Fluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 1-(4-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 10 3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-benzocitrilo;  
 1-(3-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-etanona;  
 5-(3-Metoxi-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-Furan-2-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 15 5-(6-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(4-Metanosulfonil-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 5-(5-Metoxi-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 20 5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 Éster metílico de ácido 4-[2-(2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-benzoico,  
 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-(4-metilsulfanil-fenil)-7H-benzimidazol;  
 5-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol;  
 2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-5-pirimidin-5-il-1H-benzimidazol;  
 25 8-{2-[2-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1-H-benzimidazol-5-il}-quinolina;  
 Dimetil-(4-{2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-fenil)-amina; y  
 5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-2-[2-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar o prevenir una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste en infarto de miocardio agudo, enfermedad de Alzheimer, asma, trastorno por hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, mejoramiento cognitivo, déficits cognitivos en los trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, carcinoma cutáneo, abuso de fármacos, diabetes, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, trastornos gastrointestinales, inflamación, síndrome de resistencia a la insulina, desfase horario, carcinoma de tiroides medular, melanoma, enfermedad de Meniere, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, mareo por movimiento, narcolepsia, inflamación neurógena, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, enfermedad de Parkinson, síndrome del ovario poliquístico, esquizofrenia, convulsiones, choque séptico, Síndrome X, Síndrome de Tourette, vértigo, e insomnio.