

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 774**

51 Int. Cl.:
C07D 207/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06771824 .7**
96 Fecha de presentación: **01.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888523**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE CICLOBUTILAMINA.**

30 Prioridad:
03.06.2005 US 687357 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**LIU, Huaqing;
HANCOCK, Arthur, A. y
COWART, Marlon, D.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 774 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

Derivados de ciclobutilamina

5 **Antecedentes de la invención**Campo técnico

10 La invención se refiere a compuestos de ciclobutilamina, a composiciones que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar los compuestos y a procedimientos para tratar afecciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

Descripción de la tecnología relacionada

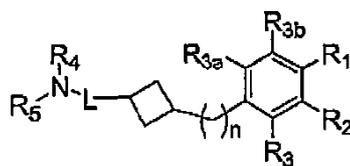
15 La histamina es un modulador de la actividad neuronal muy conocido. En la bibliografía se ha informado de al menos cuatro tipos de receptores de la histamina, normalmente denominados en lo sucesivo histamina 1, histamina 2, histamina 3 e histamina 4. Se cree que la clase de receptor de la histamina conocido como receptores de la histamina 3 desempeña una función en la neurotransmisión en el sistema nervioso central.

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

30 La actividad en los receptores de H₃ puede modificarse o regularse por la administración de ligandos de receptores de H₃. Los ligandos pueden demostrar actividad antagonista, agonista inversa, agonista o agonista parcial. Por ejemplo, los receptores de H₃ se han ligado a afecciones y trastornos relacionados con los procesos de memoria y de cognición, procesos neurológicos, función cardiovascular y regulación de azúcar en sangre, entre otras actividades sistémicas. Aunque existen diversas clases de compuestos que demuestran la actividad moduladora de los receptores de H₃, sería beneficioso proporcionar compuestos adicionales que demostraran actividad en los
35 receptores de H₃ que pudieran incorporarse en composiciones farmacéuticas útiles para procedimientos terapéuticos.

Resumen de la invención

40 La invención se refiere a ciclobutilaminas, y más particularmente a derivados de ciclobutilamina sustituidos con bicíclicos y triciclos. Por consiguiente, un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

45 o una sal, éster, amida farmacéutica aceptable en la que:
 uno de R₁ y R₂ es un grupo de fórmula -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b};
 el otro de R₁ y R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi;
 R₃, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y
 50 tioalcoxi;
 R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, o R₄ y R₅, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de fórmula:

unido al resto molecular parental por un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi e isobutiriloxi.

5 El término “alquenilo” como se usa en este documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, y preferentemente 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

10 El término “alcoxi” como se usa en este documento significa un grupo alquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

15 El término “alcoxialcoxi” como se usa en este documento significa un grupo alcoxi como se define en este documento unido al resto molecular parental por otro grupo alcoxi como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

20 El término “alcoxialquilo” como se usa en este documento significa un grupo alcoxi como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

25 El término “alcoxicarbonilo” como se usa en este documento significa un grupo alcoxi como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo carbonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

30 El término “alcoxiimino” como se usa en este documento significa un grupo alcoxi como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo imino como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no se limitan a, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.

35 El término “alcoxisulfonilo” como se usa en este documento significa un grupo alcoxi como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo sulfonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

40 El término “alquilo” como se usa en este documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan 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 “alquilamino” como se usa en este documento significa un grupo alquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo NH. Ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, isopropilamino y butilamino.

50 El término “alquilcarbonilo” como se usa en este documento significa un grupo alquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo carbonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo y similares.

55 El término “alquilsulfonilo” como se usa en este documento significa un grupo alquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo sulfonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

60 El término “alquinilo” como se usa en este documento significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferentemente 2, 3, 4 ó 5 carbonos, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

65 El término “amido” como se usa en este documento significa un grupo amino, alquilamino o dialquilamino unido al resto molecular parental por un grupo carbonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de amido incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y etilmetilaminocarbonilo.

El término “amino” como se usa en este documento significa un grupo -NH₂.

El término “arilo” como se usa en este documento significa un sistema de anillo aromático de hidrocarburo monocíclico. Ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo.

5 Los grupos arilo de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de acilo, aciloxi, alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiniilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilcarbonilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, NR_AR_B y $(\text{NR}_A\text{R}_B)\text{sulfonilo}$.

10 El término “arilalquilo” como se usa en este documento significa un grupo arilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

15 El término “carbonilo” como se usa en este documento significa un grupo $-\text{C}(=\text{O})-$.

El término “carboxi” como se usa en este documento significa un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$, que puede protegerse como un grupo éster $-\text{CO}_2$ -alquilo.

20 El término “ciano” como se usa en este documento significa un grupo $-\text{CN}$.

El término “cianofenilo” como se usa en este documento significa un grupo $-\text{CN}$ unido al resto molecular parental por un grupo fenilo que incluye, pero no se limita a, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo y 2-cianofenilo.

25 El término “cicloalquilo” como se usa en este documento significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

30 Los grupos cicloalquilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de acilo, aciloxi, alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alquilo, alquiniilo, amido, carboxi, ciano, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, oxo, tioalcoxi y $-\text{NR}_A\text{R}_B$.

35 El término “cicloalquilcarbonilo” como se usa en este documento significa un grupo cicloalquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo carbonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo y ciclooctilcarbonilo.

40 El término “dialquilamino” como se usa en este documento significa dos grupos alquilo independientes como se define en este documento unidos al resto molecular parental por un átomo de nitrógeno. Ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y butilmetilamino.

El término “fluoro” como se usa en este documento significa $-\text{F}$.

45 El término “fluoroalquilo” como se usa en este documento significa al menos un grupo flúor como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

50 El término “formilo” como se usa en este documento significa un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

El término “halo” o “halógeno” como se usa en este documento significa Cl, Br, I o F.

55 El término “haloalcoxi” como se usa en este documento significa al menos un halógeno como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alcoxi como se define en este documento. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-fluoroetoxi, trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi.

60 El término “haloalquilo” como se usa en este documento significa al menos un halógeno como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

65 El término “heteroarilo” como se usa en este documento se refiere a un anillo aromático que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un tautómero del mismo. Tales anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos como se describe adicionalmente en este documento. Los anillos de heteroarilo están conectados al resto molecular parental, o a L_2 o L_3 en el que L_2 y L_3 se definen en la fórmula (I), mediante un átomo de carbono o de nitrógeno.

Los términos “heteroarilo monocíclico” o “anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros” como se usan en este documento se refieren a anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un tautómero del mismo. Ejemplos de tales anillos incluyen, pero no se limitan a, un anillo en el que un carbono está sustituido con un átomo de O o S; uno, dos, o tres átomos de N están dispuestos en una forma adecuada para proporcionar un anillo aromático; o un anillo en el que dos átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un átomo de O o S y un átomo de N. Tales anillos pueden incluir, pero no se limitan a, un anillo aromático de seis miembros en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están sustituidos con átomos de nitrógeno, anillos de cinco miembros que contienen un azufre, oxígeno o nitrógeno en el anillo; anillos de cinco miembros que contienen uno a cuatro átomos de nitrógeno; y anillos de cinco miembros que contienen un oxígeno o azufre y uno a tres átomos de nitrógeno. Ejemplos representativos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazinonilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, piridazinonilo, piridonilo y pirimidinonilo.

El término “heteroarilo bicíclico” o “anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros” como se usa en este documento se refiere a un anillo aromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros que contiene al menos 3 dobles enlaces, y en el que los átomos del anillo incluyen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos representativos de anillos de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol y pirrolopirimidinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención, tanto monocíclicos como bicíclicos, pueden estar sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tialcoxi, -NR_AR_B, (NR_AR_B)carbonilo y (NR_AR_B)sulfonilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención que están sustituidos pueden estar presentes como tautómeros.

Los términos “anillo heterocíclico” y “heterociclo” como se usa en este documento se refieren a un anillo de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un átomo de carbono saturado, y que también contiene uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos de cuatro y cinco miembros pueden tener cero o un doble enlace. Los anillos de seis miembros pueden tener cero, uno o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros pueden tener cero, uno, dos o tres dobles enlaces. Los grupos heterociclo de la invención pueden unirse mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Ejemplos representativos de heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo y tiomorfolinilo. Ejemplos representativos de heterociclos que no contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo y tetrahidropiranilo.

Los heterociclos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados de acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, arilalquilo, arilalcoxycarbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tialcoxi, -NR_AR_B y (NR_AR_B)sulfonilo.

El término “hidroxilo” como se usa en este documento significa un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo” como se usa en este documento significa al menos un grupo hidroxilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término “grupo protector de hidroxilo” significa un sustituyente que protege grupos hidroxilo contra reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, metilacetato, acetónido, bencilidenacetato, ortoésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo se unen a los grupos hidroxilo mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con una base tal como trietilamina y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, triflato de alquilo, haluro de trialkilsililo, triflato de trialkilsililo, triflato de arildialkilsililo o un cloroformiato de alquilo, CH₂I₂, o un éster de dihaloborato, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo o carbonato de dimetilo. Un grupo protector también puede unirse a un grupo hidroxilo mediante reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un alquilacetato.

El término "imino" como se define en este documento significa un grupo $-C(=NH)-$.

El término "mercapto" como se usa en este documento significa un grupo $-SH$.

El término " $-NR_A R_B$ " como se usa en este documento significa dos grupos, R_A y R_B , que se unen al resto molecular parental por un átomo de nitrógeno. R_A y R_B se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo y formilo. Ejemplos representativos de $-NR_A R_B$ incluyen, pero no se limitan a, amino, dimetilamino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

El término " $(NR_A R_B)$ alquilo" como se usa en este documento significa un grupo $-NR_A R_B$ como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo alquilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de $(NR_A R_B)$ alquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(amino)etilo, 2-(etilmetilamino)etilo y similares.

El término " $(NR_A R_B)$ carbonilo" como se usa en este documento significa un grupo $-NR_A R_B$ como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo carbonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de $(NR_A R_B)$ carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, (etilmetilamino)carbonilo y similares.

El término " $(NR_A R_B)$ sulfonilo" como se usa en este documento significa un grupo $-NR_A R_B$ como se define en este documento unido al resto molecular parental por un grupo sulfonilo como se define en este documento. Ejemplos representativos de $(NR_A R_B)$ sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "nitro" como se usa en este documento significa un grupo $-NO_2$.

El término "grupo protector de nitrógeno" como se usa en este documento significa aquellos grupos previstos para proteger un átomo de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo y derivados de imina. Grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (trítulo). Los grupos protectores de nitrógeno se unen a grupos amino primario o secundario haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amina con base tal como trietilamina y un reactivo seleccionado de un haluro de alquilo, un triflato de alquilo, un anhídrido de dialquilo, por ejemplo, como se representa por $(alquil-O)_2C=O$, un anhídrido de diarilo, por ejemplo, como se representa por $(aril-O)_2C=O$, un haluro de acilo, un cloroformiato de alquilo o un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo o halo- $CON(alquilo)_2$, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxicarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloilo, $(terc-butil-O-C=O)_2O$, anhídrido trifluoroacético y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo" como se usa en este documento significa $(=O)$.

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

El término "tioalcoxi" como se usa en este documento significa un grupo alquilo como se define en este documento unido al resto molecular parental por un átomo de azufre. Ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio y propiltio.

Como se usa en este documento, el término "antagonista" engloba y describe compuestos que previenen la activación de receptores por un agonista de receptores de H_3 solo tal como histamina, y también engloba compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no sólo previenen la activación de los receptores por un agonista de receptores de H_3 tal como histamina, sino que también inhiben la actividad intrínseca de receptores de H_3 .

Compuestos de la invención

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

En compuestos de fórmula (I), uno de R_1 y R_2 es un grupo de fórmula $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$. El otro grupo de R_1 y R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi. Preferentemente, R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ y R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi. Si uno de R_1 o R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, entonces el otro es preferentemente hidrógeno.

L_2 se selecciona de un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(R_{16})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{16})-$ y $-N(alquilo)-$. Se prefiere que L_2 sea un enlace.

L_3 se selecciona de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -N(R_{16})C(=O)-, -C(=O)N(R_{16}) y -N(R_{15})- en la que R_{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, amido y formilo. Se prefiere que L_3 sea un enlace.

5 R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, cianofenilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros. El anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, el anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y el anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros para R_{6a} pueden estar sustituidos o sin sustituir.

10 R_{6b} se selecciona de hidrógeno, un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros. El anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, el anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y el anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros para R_{6b} pueden estar sustituidos o sin sustituir.

15 Ejemplos específicos de anillos de heteroarilo 5 a 6 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazinonilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, piridazinonilo, piridonilo y pirimidinonilo. Los anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros preferidos son, por ejemplo, pirimidinilo, piridazinonilo, piridinilo y pirazolilo. Cada uno de los anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros está independientemente sin sustituir o sustituido con sustituyentes como se describen en este documento, por ejemplo, como en los ejemplos o las definiciones.

25 Ejemplos de anillos de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol y pirrolopirimidinilo. Los anillos de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros preferidos son, por ejemplo, benzotiazolilo. Cada uno de los anillos de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros está independientemente sin sustituir o sustituido con sustituyentes como se describen en este documento, por ejemplo, como en los ejemplos o las definiciones.

35 Ejemplos de anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo y tetrahidropiranilo. Cada uno de los anillos heterocíclicos está independientemente sin sustituir o sustituido con sustituyentes como se describen en este documento, por ejemplo, como en los ejemplos o las definiciones.

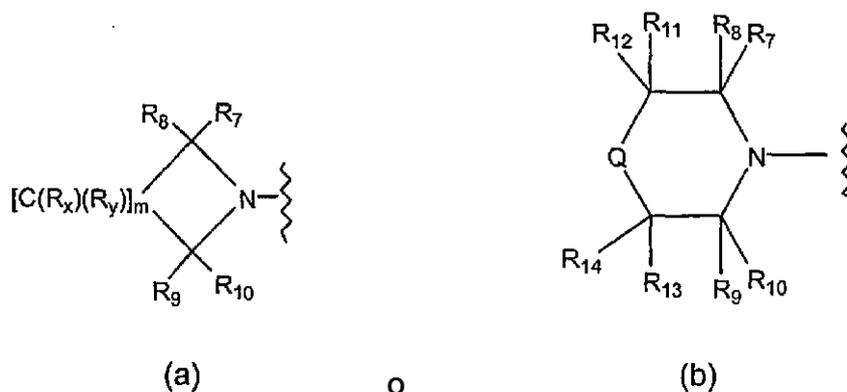
40 En una realización preferida, el grupo R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L_3 es un enlace; R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , L y n son como se han descrito de otro modo

45 En otra realización preferida, el grupo R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L_3 es un enlace; R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros; y R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , L y n son como se han descrito de otro modo en este documento.

En otra realización preferida, el grupo R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L_3 es un enlace; R_{6a} se selecciona de un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , L y n son como se han descrito de otro modo en este documento.

50 Cada uno de R_3 , R_{3a} y R_{3b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi. Preferentemente, R_3 , R_{3a} y R_{3b} son hidrógeno, o uno de R_3 , R_{3a} y R_{3b} es halógeno y los otros son hidrógeno. El halógeno preferido es flúor.

55 R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo. Alternativamente, R_4 y R_5 , considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de fórmula:



R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxialquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo y alquilo.

- 5 R_x y R_y en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, flúor y dialquilamino.

Preferentemente, al menos un carbono en un grupo de fórmula (a) está sustituido, de forma que uno cualquiera de R₇, R₈, R₉ o R₁₀, o uno de R_x y R_y, sea distinto de hidrógeno. Los sustituyentes preferidos para R₇, R₈, R₉ o R₁₀, cuando están sustituidos, son hidroxialquilo, fluoroalquilo o alquilo. El grupo alquilo preferido es más particularmente metilo. Los sustituyentes preferidos para R_x o R_y, cuando están sustituidos, son alquilo, flúor o hidroxilo.

Los grupos de fórmula (a) se prefieren para R₄ y R₅ cuando se consideran juntos para formar un anillo no aromático. El grupo preferido para R₄ y R₅ cuando se consideran juntos con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido para formar un grupo de fórmula (a) es (2R)-metilpirrolidina o (2S)-metilpirrolidina.

R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxialquilo, alquilo y fluoroalquilo. Preferentemente, al menos tres sustituyentes seleccionados de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son hidrógeno.

- 20 Q se selecciona de O y S. El átomo preferido para Q es oxígeno.

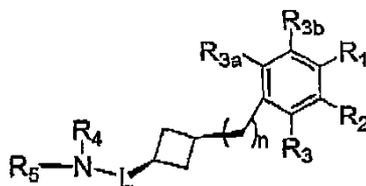
El grupo preferido para R₄ y R₅ cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido para formar un grupo de fórmula (b) es morfolinilo.

- 25 La variable m es un número entero de 1 a 5.

L es $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$ en la que R₁₆ y R₁₇ en cada aparición se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo, y k es 0.

- 30 La variable n es 0 ó 1. Preferentemente, n es 0.

Una realización de compuestos de la invención son aquellos de fórmula (II):

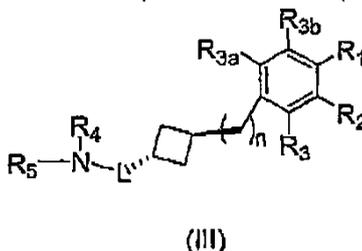


(II)

- 35 en la que L, n, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se ha descrito previamente.

En una realización preferida de compuestos de la invención de fórmula (II), el grupo R₁ es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L₂ es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L₃ es un enlace; R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros; R₄ y R₅, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a) y R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, L y n son como se ha descrito previamente.

Otra realización de compuestos de la invención son aquellos de fórmula (III):



en la que L, n, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se ha descrito previamente.

5 En una realización preferida de compuestos de la invención de fórmula (III), el grupo R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} en la que L₂ es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L₃ es un enlace; R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros; R₄ y R₅, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no
10 aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a) y R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, L y n son como se ha descrito previamente.

Ejemplos específicos de compuestos contemplados dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

15 4'-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
4'-[3[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
4'-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
4'-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
20 5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
2,6-difluoro-3-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
2,6-difluoro-3-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
2,6-dimetil-3-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
2,6-dicloro-3-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
25 4'-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
2-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
4'-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
5-{4-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
30 2,4-dimetoxi-5-{4-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
2-metoxi-5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
2,4-dimetoxi-5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-nicotinonitrilo;
2-metil-5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-benzotiazol;
2-metil-5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
35 1,3,5-trimetil-4-{4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-1H-pirazol;
5-{2-fluoro-4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
y
4'-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutilmetil]-bifenil-4-carbonitrilo.

40 Un compuesto preferido es 2-metoxi-5-{4-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en los están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en este documento son configuraciones como se define en la
45 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y éstos están específicamente incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros, y mezclas de enantiómeros o diaestereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen
50 centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución muy conocida para aquellos expertos en la materia. Estos procedimientos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diaestereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman
55 Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral o (3) procedimientos de recristalización fraccionada.

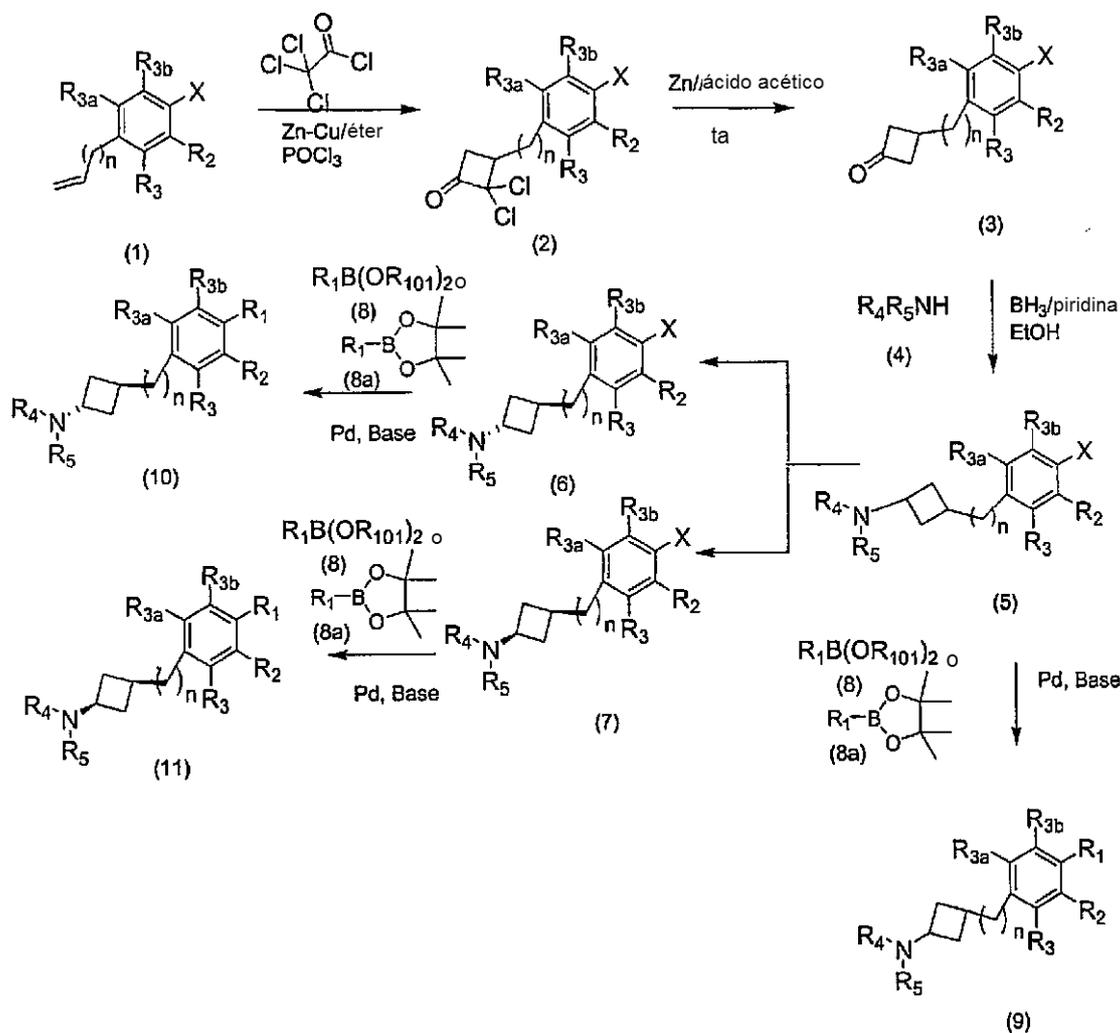
Procedimientos para preparar los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden entenderse mejor a propósito de los siguientes esquemas y procedimientos sintéticos que ilustran un medio por el que pueden prepararse los compuestos.

5 Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: Ac para acetilo; atm para atmósfera(s); BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo; Boc para butiloxicarbonilo; Bu para butilo; DCM para diclorometano; DMAP para 4-(N,N-dimetilamino)piridina; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDTA para ácido etilendiaminatetraacético; Et para etilo; EtOH para etanol; EtOAc para acetato de etilo; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; IPA para alcohol isopropílico; IPAC o IPAc para acetato de isopropilo; LDA para diisopropilamida de litio; NBS para N-bromosuccinimida; NIS para N-yodosuccinimida; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonylo; MTBE para éter terc-butil-metílico; Pd para paladio; tBu para terc-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; y Ts para para-toluenosulfonylo; ta para "temperatura ambiente" o temperatura ambiente que oscila adecuadamente de 15-40°C.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos de síntesis. Procedimientos representativos se muestran en, pero no se limitan a, los Esquemas 1-10.

Esquema 1



- Los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ y R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi, en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los alquenos de fórmula (1) en la que X es Cl, Br, I o triflato, comprados o preparados usando metodologías conocidas para aquellos expertos en la materia, pueden hacerse reaccionar con un ceteno tal como, pero no se limita a, dicloroceteno generado *in situ* a partir de cloruro de tricloroacetilo y Zn activado para proporcionar ciclobutanonas de fórmula (2). Referencias que describen esta reacción de cicloadición y la posterior reducción para formar las ciclobutanonas de fórmula (3) pueden encontrarse a continuación: L. R. Krepski y col., J. Org. Chem., 43:2879-1882(1978); W. T. Brandy y col., J. Org. Chem., 32:3703-3705(1967); R. R. Srivastava y col., J. Org. Chem., 64:8495-8500(1999); T. D. Penning y col., J. Med. Chem., 43:721-735(2000). Las ciclobutanonas de fórmula (2) pueden reducirse con un agente reductor tal como, pero no se limita a, Zn para proporcionar ciclobutanonas de fórmula (3). Las ciclobutanonas de fórmula (3) pueden tratarse con un agente reductor tal como, pero no se limita a, complejo de borano-piridina en presencia de una amina de fórmula (4) mediante una reacción conocida como aminación reductora para proporcionar aminas de fórmula (5). Referencias que describen esta metodología pueden encontrarse a continuación: M. D. Bomann y col., J. Org. Chem., 60:5995-5960(1995); A. E. Moormann y col., Synth. Commun., 23:789-795(1993); A. Pelter y col., J. Chem. Soc., PT I, 4:717-720(1984). La separación de productos, por ejemplo, usando cromatografía en columna proporciona ciclobutanos sustituidos en trans de fórmula (6) y ciclobutanos sustituidos en cis de fórmula (7).
- La reacción de Suzuki puede usarse para convertir compuestos de fórmula (5) en compuestos de fórmula (9) en la que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace y R_{6a} y L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I). En una reacción de Suzuki tal, las aminas de fórmula (5) en la que X es triflato, I, Br o Cl pueden hacerse reaccionar con ácidos borónicos o ésteres borónicos de fórmula (8) en la que R_{101} es hidrógeno o alquilo, un catalizador metálico tal como, pero no se limita a, diacetato de paladio o $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente con un ligando de Pd añadido tal como 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo o tris(2-furil)fosfina, y una base tal como, pero no se limita a, K_3PO_4 acuoso 0,2 M o carbonato sódico.
- Alternativamente, los reactivos de pinacolborano tales como, pero no se limitan a, aquellos representados por la fórmula (8a) pueden usarse en lugar de los ácidos o ésteres borónicos de fórmula (8) en la reacción de Suzuki. Referencias que describen la metodología de la reacción de Suzuki pueden encontrarse a continuación: N. Miyaoura y col., Chem. Rev. 95:2457(1995) y referencias citadas en el artículo.
- Asimismo, las aminas de fórmulas (6) o (7) pueden someterse a las condiciones de reacción de Suzuki como se explica resumidamente anteriormente para proporcionar las aminas correspondientes de fórmula (10) o (11) en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace y R_{6a} y L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I).
- Hay muchos ácidos borónicos y ésteres de ácido borónico de arilo, heteroarilo y heterocíclicos que están disponibles comercialmente o que pueden prepararse como se describe en la bibliografía científica de química orgánica sintética. Se proporcionan ejemplos de reactivos de ácido borónico y de ésteres de ácido borónico para la síntesis de compuestos de fórmula (I), pero no se limitan a los reactivos mostrados en la Tabla 1, a continuación, y la siguiente descripción.

45

Tabla 1

<u>Ejemplos de reactivos de ácido borónico y de ésteres de ácido borónico</u>	
Ácido borónico o éster de ácido borónico	Fuente comercial, número de Chemical Abstracts (nº CAS) o referencia bibliográfica
Ácido 2-pirimidinona-5-borónico	nº CAS 373384-19-1
Ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
Ácido 1H-pirimidina-2,4-diona-5-borónico	Specs, Fleminglaan, los Países bajos, nº CAS 70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
Ácido piridin-3-borónico	nº CAS 1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
Ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico	nº CAS 89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.

Ejemplos de reactivos de ácido borónico y de ésteres de ácido borónico	
Ácido borónico o éster de ácido borónico	Fuente comercial, número de Chemical Abstracts (nº CAS) o referencia bibliográfica
Ácido 2-metoxi-5-piridin-borónico	Digital Specialty Chemicals, Dublín, NH; nº CAS 163105-89-3; New shelf-stable halo-and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki crosscoupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
Ácido pirimidin-5-ácido	nº CAS 109299-78-7, S. Gronowitz y col., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).
Ácido pirimidin-5-borónico, éster de pinacol	Umemoto y col., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
Ácido 2-metilpiridin-5-borónico hidratado	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strasse 40; Kassel, D-34132; Alemania; nº CAS 659742-21-9
2H-Pirano, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	nº CAS 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis (2000), (6), 778-780.
Ácido 1(2H)-piridincarboxílico, éster 1,1-dimetileílico de 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	nº CAS 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryl tetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, RU, Tetrahedron Letters (2000), 41 (19), 3705-3708.
Ácido (5-ciano-3-piridinil)-borónico	nº CAS 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN – University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 Francia

Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico de fórmula (8), (8a), (18) y (18a) pueden prepararse a partir de haluros o triflatos correspondientes por tanto (1) intercambio metálico con un agente de organolitio seguido de adición de borato de alquilo o borato de pinacol como (2) acoplamiento cruzado con un reactivo tal como, pero no se limita a, bis(pinacolato)diboro (nº CAS 73183-34-3). Referencias que describen la primera metodología pueden encontrarse a continuación: B. T. O'Neill y col., Organic Letters, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar y col., Tetrahedron, 57:2991 (2001); W. C. Black y col., J. Med. Chem., 42:1274 (1999); R. L. Letsinger y col., J. Amer. Chem. Soc., 81:498-501 (1959); y F. I. Carroll y col., J. Med. Chem., 2229-2237 (2001). Referencias que describen la segunda metodología pueden encontrarse a continuación: T. Ishiyama y col., Tetrahedron, 57:9813-9816 (2001); T. Ishiyama y col., J. Org. Chem., 60:7508-7510(1995); y Takagi y col., Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002).

Otro procedimiento para la preparación de ácidos borónicos y ésteres de ácido borónico es la reacción descrita en O. Baudoin y col., J. Org. Chem., 65:9268-9271 (2000), en la que haluros o triflatos de arilo y heteroarilo se hacen reaccionar con un dialquilo-xoborano tal como pinacolborano en presencia de trietilamina y acetato de paladio (II) en dioxano.

Alternativamente, utilizando otros procedimientos de acoplamiento tales como acoplamiento de Stille, los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definen en la fórmula (I), R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} en la que L₂ es un enlace y R_{6a}, L₃ y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de aminas de fórmulas (5), (6) y (7), respectivamente, mediante tratamiento con organoestannanos de fórmula (R₁₀₂)₃SnR₁ en la que R₁₀₂ es alquilo o arilo, en presencia de una fuente de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (nº CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio, y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (nº CAS 5518-52-5) o trifenilarsina. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C. Tales procedimientos se describen, por ejemplo, en J. K. Stille Angew. Chem. Int. Ed. 25:508(1986) y T. N. Mitchell, Synthesis, 803(1992).

Aunque muchos estannanos están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía que soporta la reacción de acoplamiento de Stille en la que los compuestos de fórmulas (5), (6) y (7) pueden transformarse en compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), respectivamente, también es posible preparar nuevos estannanos a partir de haluros de arilo, triflatos de arilo, haluros de heteroarilo y triflatos de heteroarilo mediante reacción con hexa-
 5 alquildiestannanos de fórmula $((R_{102})_3Sn)_2$ en la que R_{102} es alquilo o arilo en presencia de una fuente de paladio como $Pd(Ph_3P)_4$. Ejemplos de hexa-alquildiestannanos incluyen, pero no se limitan a, hexametildiostannano (n° CAS 661-69-8). Tales procedimientos se describen, por ejemplo en Krische y col., *Helvetica Chimica Acta* 81(11):1909-1920 (1998), y en Benaglia y col., *Tetrahedron Letters* 38:4737-4740 (1997). Estos reactivos pueden hacerse
 10 reaccionar con (5), (6) y (7) para proporcionar compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), respectivamente, como se describe bajo condiciones de Stille o, por ejemplo, en las condiciones informadas por A. F. Littke y col., *J. de Amer. Chem. Soc.* 124:6343-6348 (2002).

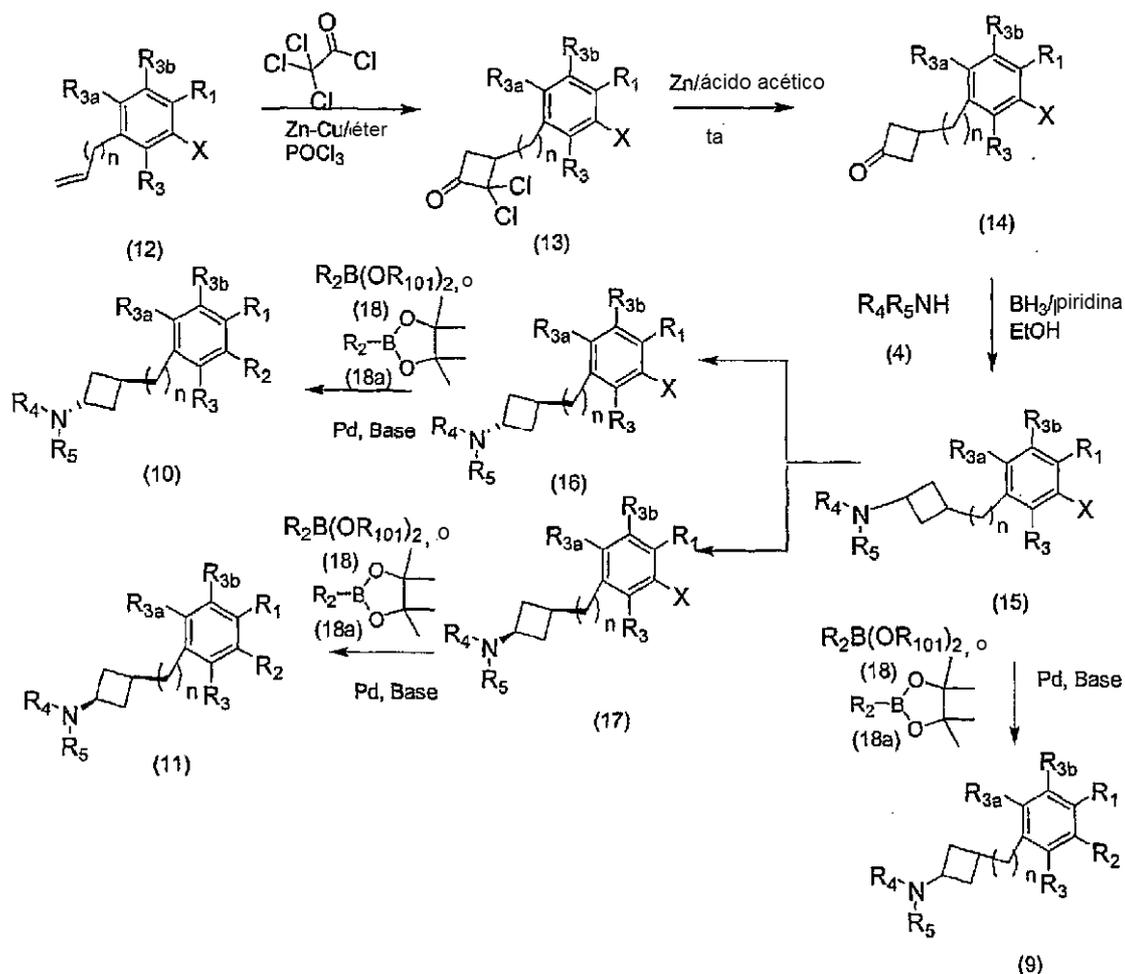
Los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), L_2 es un enlace y R_{6a} es un anillo de heteroarilo o heterocíclico que contiene nitrógeno
 15 ligado al resto parental por el nitrógeno, pueden prepararse calentando compuestos de fórmulas (5), (6) y (7), respectivamente, con anillos de heteroarilo o heterocíclicos de fórmula $H-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que H es un hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno en presencia de una base tal como, pero no se limita a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, un catalizador de metal tal como, pero no se limita a, metal de cobre o CuI, diacetato de paladio, y
 20 opcionalmente con un ligando tal como, pero no se limita a, BINAP o tri-terc-butilfosfina. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como, pero no se limita a, dioxano, tolueno o piridina. Referencias que describen estos procedimientos pueden encontrarse a continuación: J. Hartwig y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe y col., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); M. Sugahara y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe y col., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174(2000); F. Y. Kwong y col., *Org. Lett.*, 4:581-584(2002); A. Klapars y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang y col., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999); y A. Kiyomori y col., *Tet. Lett.*, 40:2657-2640 (1999).

Los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es $-NH-$ o $-N(\text{alquilo})-$ y R_{6a} , R_{6b} y L_3 son como se definen para un compuesto de fórmula (I), pueden prepararse calentando
 30 compuestos de fórmula (5), (6) y (7), respectivamente, con un compuesto de fórmula $H_2N-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ o $HN(\text{alquil})-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ con una base tal como, pero no se limita a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio en presencia de un catalizador de metal tal como, pero no se limita a, metal de cobre o CuI, diacetato de paladio, y también opcionalmente con un ligando tal como, pero no se limita a, BINAP o tri-terc-butilfosfina. La reacción puede
 35 realizarse en un disolvente tal como dioxano, tolueno o piridina. Referencias que describen estas metodologías pueden encontrarse a continuación: J. Hartwig y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe y col., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe y col., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong y col., *Org. Lett.*, 4:581-584(2002); y B. H. Yang y col., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es oxígeno y R_{6a} y L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse calentando compuestos de fórmula (5), (6) y (7),
 40 respectivamente, con un compuesto de fórmula $HOR_{6a}-L_3-R_{6b}$ usando una base tal como, pero no se limita a, hidruro de sodio en un disolvente tal como tolueno o N,N-dimetilformamida en presencia de un catalizador que contiene metal tal como CuI o diacetato de paladio. Referencias que describen estas metodologías pueden encontrarse a continuación: J. Hartwig y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); K. E. Torraca y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202-12206 (2001); K. E. Torraca y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907-12908 (2000); R. Olivera y col., *Tet. Lett.*, 41:4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh y col., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 38:2239-2246 (1997); M. Palucki y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395-3396 (1997); N. Haga y col., *J. Org. Chem.*, 61:735-745 (1996); R. Bates y col., *J. Org. Chem.*, 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto y col., *Can. J. Chem.*, 61:86-91 (1983); A. Aranyos y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); y E. Baston y col., *Synth. Commun.*, 28:2725-2730 (1998).

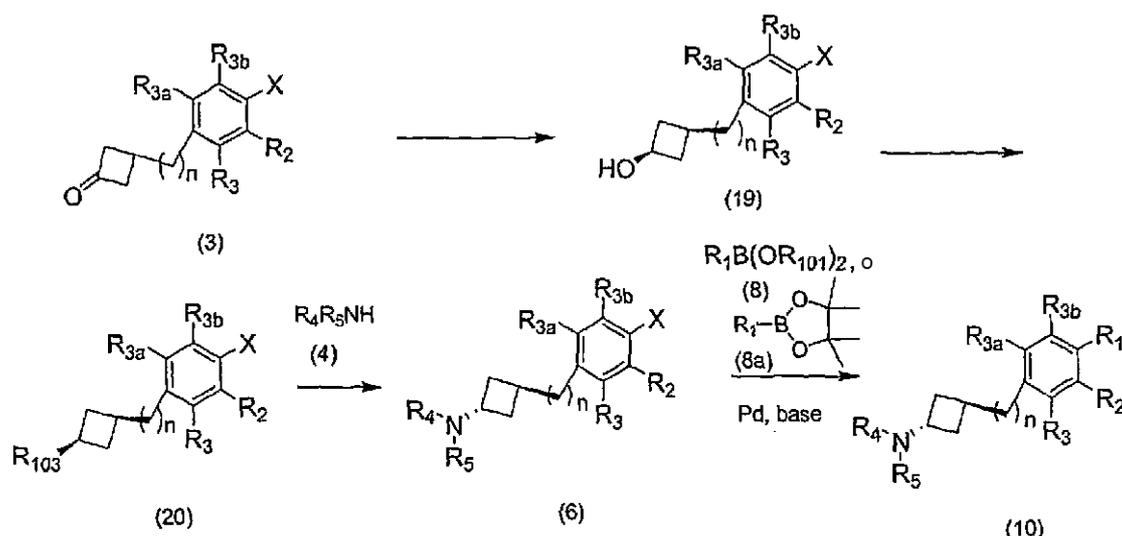
Los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es azufre y R_{6a} y L_3 y R_{6b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I), pueden prepararse calentando compuestos de fórmula (5), (6) y (7),
 55 respectivamente, con un compuesto de fórmula $HSR_{6a}-L_3-R_{6b}$ en presencia de una base, y con o sin un catalizador de metal tal como CuI o diacetato de paladio, en un disolvente tal como dimetilformamida o tolueno. Referencias que describen estas metodologías pueden encontrarse a continuación: G. Y. Li y col., *J. Org. Chem.*, 66:8677-8681 (2001); Y. Wang y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:891-894 (2001); G. Liu y col., *J. Med. Chem.*, 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer y col., *Tetrahedron*, 57:3069-3074 (2001); y C. Palomo y col., *Tet. Lett.*, 41:1283-1286 (2000); A. Pelter y col., *Tet. Lett.*, 42:8391-8394 (2001); W. Lee y col., *J. Org. Chem.*, 66:474-480 (2001); y A. Toshimitsu y col., *Het. Chem.*, 12:392-397 (2001).

Esquema 2



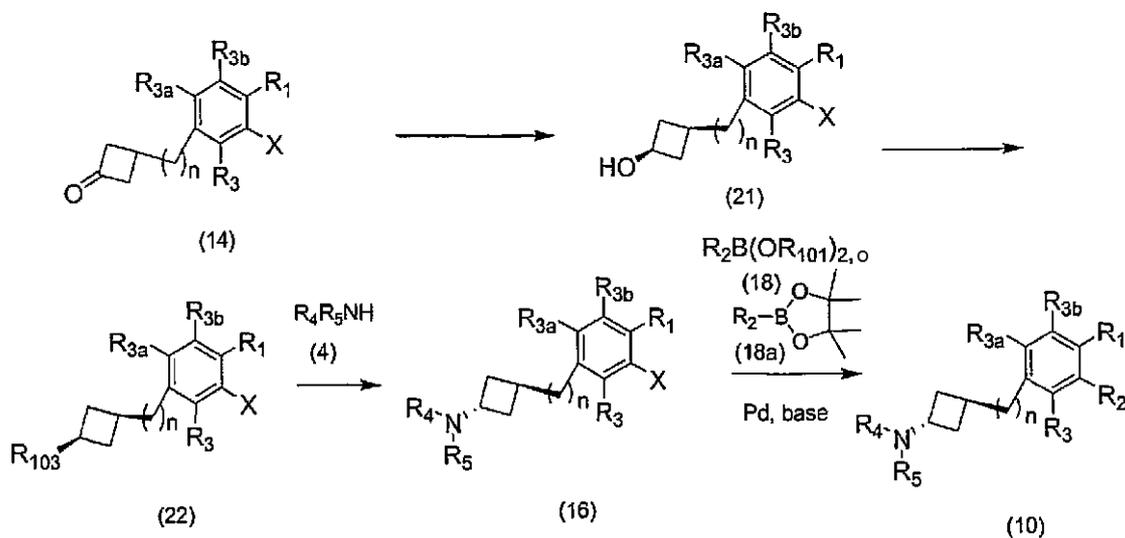
Similarmente, los compuestos de fórmulas (9), (10) y (11), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 2 a partir de compuestos de fórmula (12) en la que X es Cl, Br, I o triflato usando las condiciones de reacción que se explican resumidamente en el Esquema 1, excepto que (8) se sustituye por ácido borónico o ésteres de fórmula (18) y (8a) por reactivos de pinacolborano de fórmula (18a) para las reacciones de Suzuki, y excepto que $(R_{102})_3\text{Sn}R_1$ se sustituye por organoestannanos de fórmula $(R_{102})_3\text{Sn}R_2$ para el acoplamiento de Stille. Referencias que describen la metodología de la reacción de Suzuki pueden encontrarse a continuación: N. Miyaura y col., Chem. Rev. 95:2457(1995) y referencias citadas en el artículo.

Esquema 3



Alternativamente, las ciclobutilaminas sustituidas en trans de fórmula (10), en la que n, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definen en la fórmula (I); R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} y R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi en la que L₂ es un enlace, -N(H), -N(alquilo), -O- o -S- y R_{6a}, L₃ y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 3. Las ciclobutanonas de fórmula (3) pueden tratarse con un agente reductor tal como, pero no se limita a, borohidruro de sodio, Selectride de litio o hidruro de litio y aluminio para proporcionar alcoholes ciclobutílicos sustituidos en cis de fórmula (19). Referencia a este procedimiento puede encontrarse en: E. Dehmlow y col., *Chemische Berichte*, 126:2759-2763(1993). Los alcoholes de fórmula (19) pueden tratarse con un agente tal como, pero no se limita a, anhídrido de triflato, cloruro de tosilato o cloruro de mesilato en presencia de una base tal como, pero no se limita a, carbonato de potasio para proporcionar compuestos de fórmula (20) en la que R₁₀₃ es triflato, tosilato o mesilato, respectivamente. Los compuestos de fórmula (20) pueden tratarse con una amina de fórmula (4), opcionalmente en presencia de una base tal como, pero no se limita a, carbonato de potasio o carbonato sódico, para proporcionar ciclobutilaminas sustituidas en trans de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (6) pueden convertirse en aminas de fórmula (10) usando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

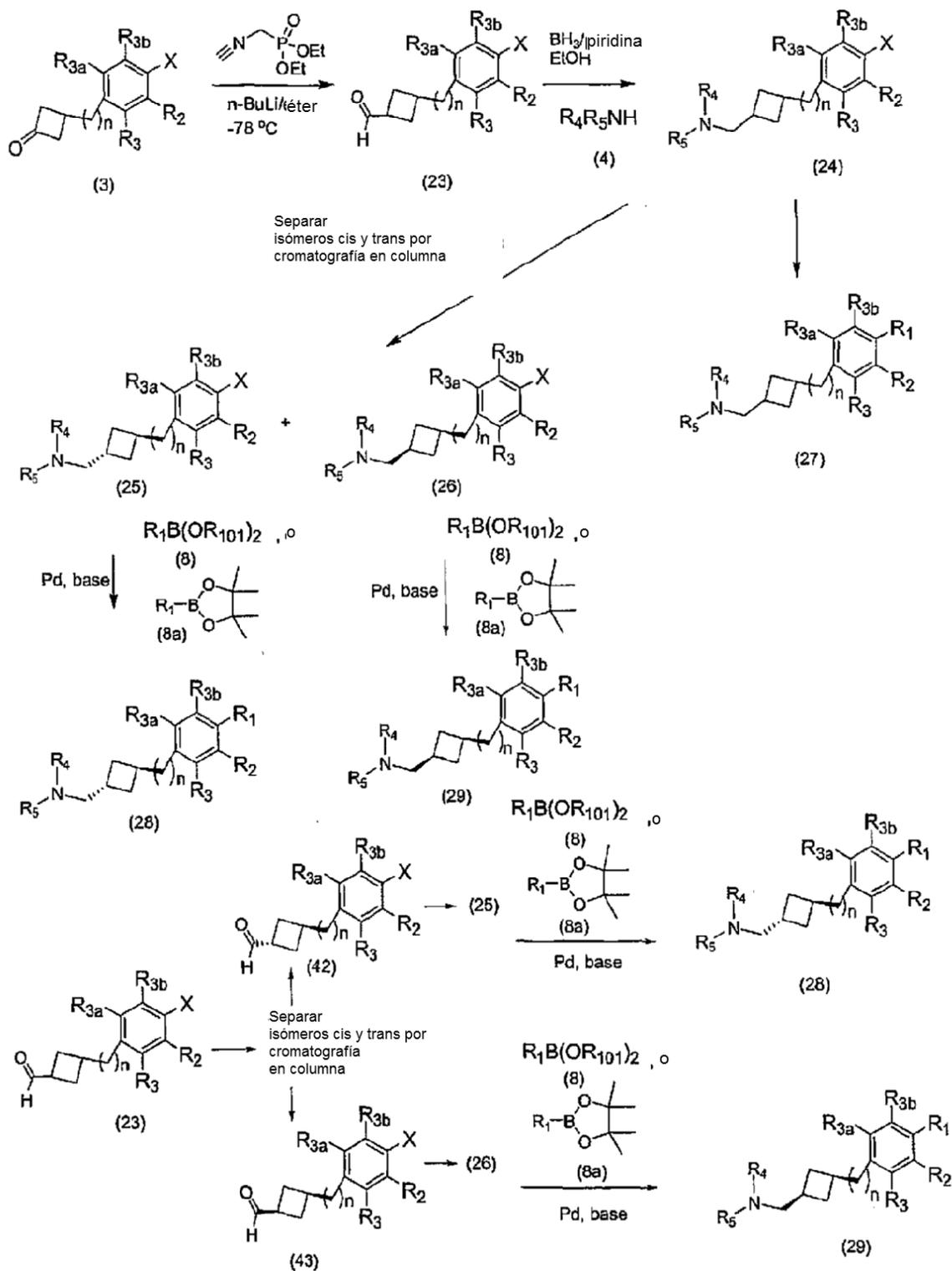
Esquema 4



Similarmente, las ciclobutilaminas sustituidas en trans de fórmula (10), en la que n, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definen en la fórmula (I); R₂ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} y R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi en la que

L₂ es un enlace, -N(H), -N(alquilo), -O- o -S- y R_{6a}, L₃ y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 4. Las ciclobutanonas de fórmula (14) en la que X es Br, Cl o I pueden convertirse en aminas de fórmula (10) usando las condiciones de reacción que se describen en el Esquema 3, excepto que (8) se sustituye por ácido borónico o ésteres de fórmula (18) y (8a) por reactivos de pinacolborano de fórmula (18a) para las reacciones de Suzuki, y excepto que (R₁₀₂)₃SnR₁ se sustituye por organoestannanos de fórmula (R₁₀₂)₃SnR₂ para el acoplamiento de Stille.

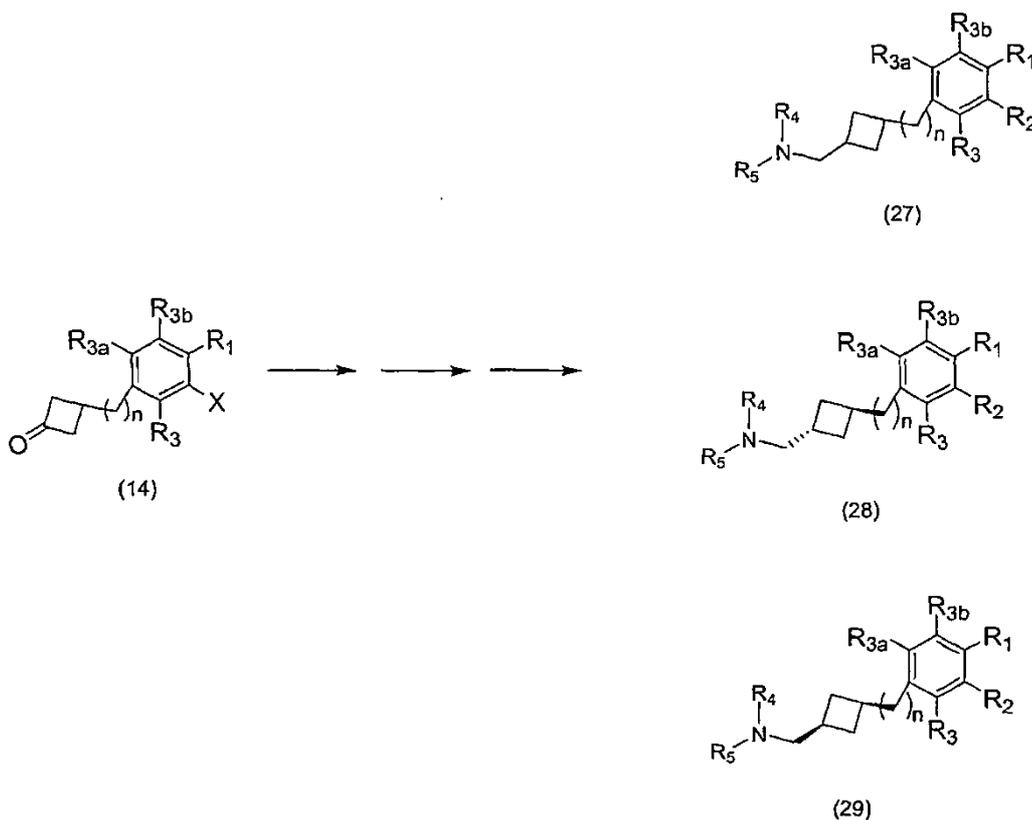
Esquema 5



Los compuestos de fórmulas (27), (28) y (29), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I); R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 5. Las ciclobutanonas de fórmula (3) en la que X es Br, Cl o I pueden tratarse con el anión de isocianometilfosfonato de dietilo generado con un reactivo de organolitio tal como, pero no se limita a, n -butil-litio, sec -butil-litio o $terc$ -butil-litio para proporcionar aldehídos de fórmula (23). Los aldehídos de fórmula (23) pueden tratarse con un agente reductor tal como, pero no se limita a, complejo de borano-piridina o triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de una amina de fórmula (4) mediante una reacción conocida como aminación reductora para proporcionar aminas de fórmula (24). Las aminas $trans$ y cis de fórmulas (25) y (26) pueden separarse o purificarse, por ejemplo, usando cromatografía en columna. Las aminas de fórmulas (24), (25) y (26) pueden procesarse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de fórmulas (27), (28) y (29), respectivamente.

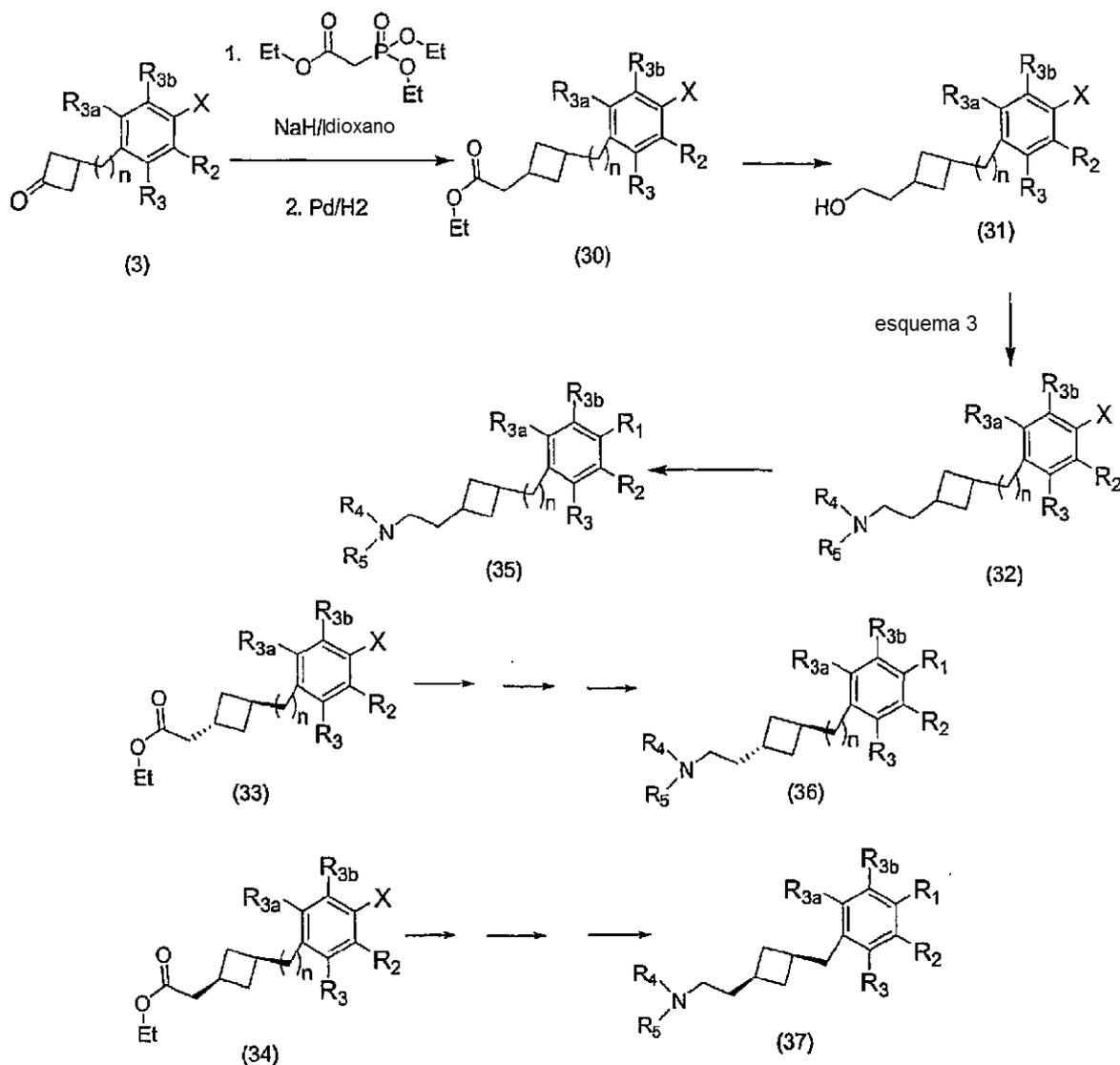
Alternativamente, los compuestos de fórmula (28) y (29), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), también pueden prepararse a partir del aldehído de fórmula (23) purificándose primero el aldehído para obtener por separado el isómero cis de fórmula (43) y el isómero $trans$ de fórmula (42) usando cromatografía en columna. El aldehído $trans$ (42) puede convertirse en la amina $trans$ de (25) mediante el procedimiento de aminación reductora como se ha descrito anteriormente, seguido de conversión en compuestos de fórmula (28) usando las condiciones de reacción previamente descritas en el Esquema 1 para la conversión de (6) en (10) y (7) en (11). Similarmente, el aldehído cis (43) puede convertirse en las aminas cis de fórmula (29).

Esquema 6



Los compuestos de estructuras (27), (28) y (29), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I); R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de cetonas de fórmula (14) en la que X es Br, Cl o I como se muestra en el Esquema 6 usando las condiciones de reacción que se describen en el Esquema 5, excepto que (8) se sustituye por ácido borónico o ésteres de fórmula (18) y (8a) por reactivos de pinacolborano de fórmula (18a) para las reacciones de Suzuki, y excepto que $(R_{102})_3SnR_1$ se sustituye por organoestannanos de fórmula $(R_{102})_3SnR_2$ para el acoplamiento de Stille.

Esquema 7



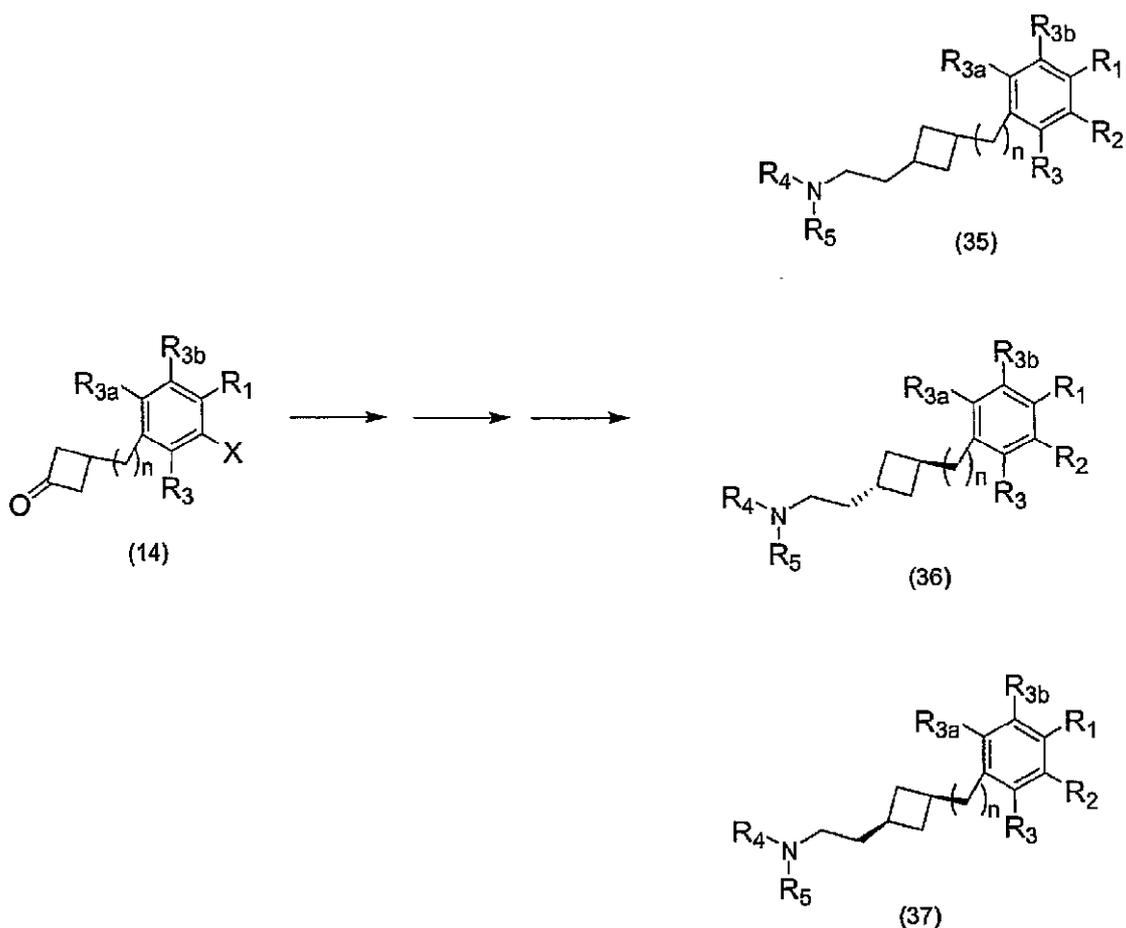
5 Los compuestos de fórmulas (35), (36) y (37), en las que n, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y R₅ son como se definen en la fórmula (I); R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} en la que L₂ es un enlace, -N(H), -N(alquilo), -O- o -S- y R_{6a}, L₃ y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 7. Las ciclobutanonas de fórmula (3) en la que X es Br, Cl o I pueden tratarse con el anión de fosonoacetato de trietilo generado con una base tal como, pero no se limita a, hidruro de sodio para proporcionar un producto intermedio que entonces se hidrogena en presencia de un catalizador tal como, pero no se limita a, paladio o platino para proporcionar ésteres de fórmula (30). Los ésteres de fórmula (30) pueden tratarse con un agente reductor tal como, pero no se limita a, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio para proporcionar alcoholes de fórmula (31). Los alcoholes de fórmula (31) pueden convertirse en compuestos de fórmula (32) usando la transformación explicada resumidamente en el Esquema 3 empleando las condiciones de reacción usadas en la conversión de compuestos de fórmula (19) en compuestos de fórmula (10). Los compuestos de fórmula (32) pueden convertirse en compuestos de fórmula (35) usando las condiciones de reacción explicadas resumidamente en el Esquema 1 para la transformación de compuestos de fórmula (5) en compuestos de fórmula (9). La separación de productos de fórmula (30) usando, por ejemplo, cromatografía en columna proporciona los ésteres de trans-ciclobutano puros de fórmula (33) y los ésteres de cis-ciclobutano puros de fórmula (34). Los ésteres de las fórmulas (33) y (34) pueden entonces convertirse por separado en las aminas de fórmula (36) y (37) usando las condiciones para la conversión de compuestos de fórmula (30) en compuestos de fórmula (35).

10

15

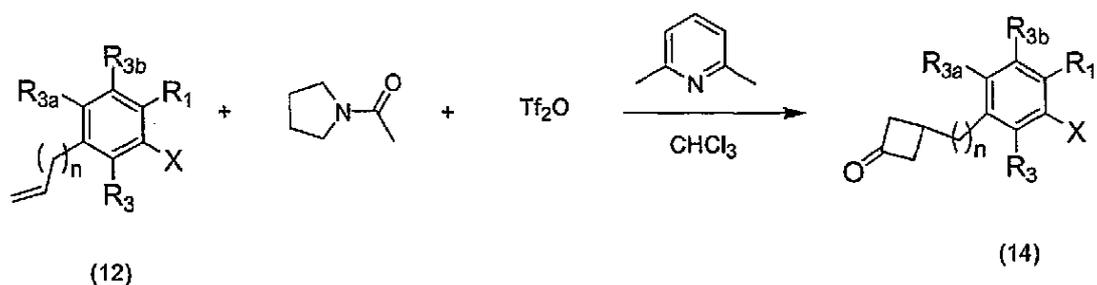
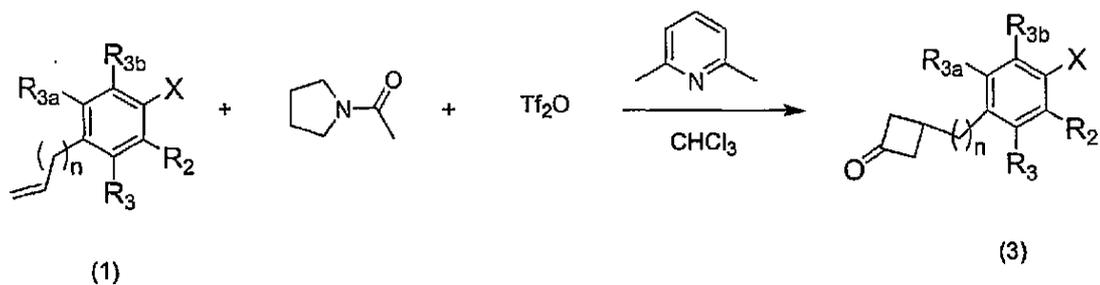
20

Esquema 8



5 Asimismo, los compuestos de fórmulas (35), (36) y (37), en las que n , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se definen en la fórmula (I); R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$ o $-S-$ y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el Esquema 8. Las ciclobutanonas de fórmula (14) en la que X es Br, Cl o I pueden convertirse en aminas de fórmulas (35), (36) y (37) usando las condiciones de reacción que se describen en el Esquema 7, excepto que (8) se sustituye por ácido borónico o ésteres de fórmula (18) y (8a) por reactivos de pinacolborano de fórmula (18a) para las reacciones de Suzuki, y excepto que $(R_{102})_3SnR_1$ se sustituye por organoestannanos de fórmula $(R_{102})_3SnR_2$ para el acoplamiento de Stille.

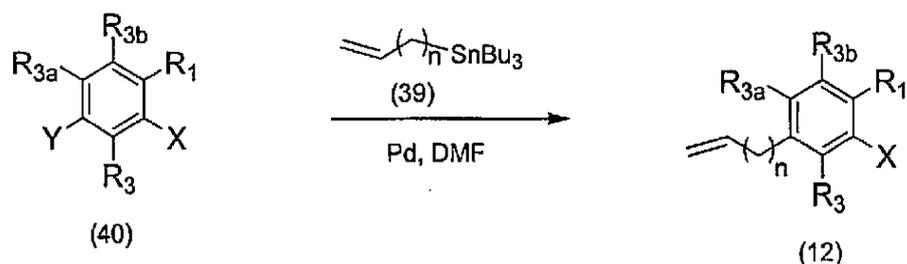
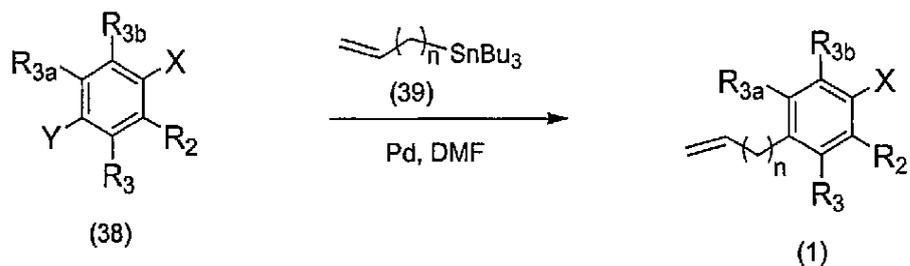
Esquema 9



Alternativamente, los alquenos de fórmula (1), en la que n, R₃, R_{3a} y R_{3b} son como se definen en la fórmula (I); R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y X es Cl, Br o I, pueden tratarse con 1-acetilpirrolidina y anhídrido de triflato en presencia de una base tal como, pero no se limita a, lutidina seguido de hidrólisis *in situ* para proporcionar ciclobutanonas de fórmula (3). Referencias que describen esta metodología pueden encontrarse a continuación: L. Ghosez y col., *Tetrahedron Lett.*, 27:5211-5214(1986); I. Marko y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 107:2192(1981); C. Houge y col., *J. Amer. Chem. Soc.*, 104:2920(1982); J. B. Falmagre y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 20:879(1981).

10 Asimismo, las ciclobutanonas de fórmula (14), en la que n, R₃, R_{3a} y R_{3b} son como se definen en la fórmula (I); R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi; y X es Cl, Br o I, pueden prepararse a partir de alquenos de fórmula (12) usando las condiciones de reacción que se explican resumidamente anteriormente.

Esquema 10



15 Los alquenos de fórmula (1), en la que X es I, Br o Cl o hidroxilo; n, R₃, R_{3a} y R_{3b} son como se definen en la fórmula (I); y R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi, pueden comprarse o prepararse como se describe en el Esquema 10. Los haluros de fórmula (38) en la que Y es I, Br o triflato (preparado por el tratamiento de fenoles con anhídrido de triflato) pueden tratarse con reactivo de estaño de fórmula (39) en presencia de una fuente de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (n° CAS 13965-03-2) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (n°

CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (n° CAS 5518-52-5) o trifenilfosfina en un disolvente tal como DMF a 25-150°C para proporcionar los alquenos de fórmula (1).

5 Alternativamente, los alquenos de fórmula (1) en la que n es 0 pueden prepararse mediante benzaldehídos sustituidos mediante reacción de Wittig, que es muy conocida para aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica. Referencias que describen estos procedimientos pueden encontrarse a continuación: S. Li y col., *Chemische Berichte*, 123:1441-1442(1990); T. Kauffmann y col., *Tetrahedron Lett.*, 22:5031-5034(1981).

10 Asimismo, los alquenos de fórmula (12), en la que X es I, Br o Cl o hidroxilo; n, R₃, R_{3a} y R_{3b} son como se definen en la fórmula (I); y R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi, pueden comprarse o prepararse usando las condiciones de reacción explicadas resumidamente anteriormente.

15 Los compuestos y productos intermedios de la invención pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica. Ejemplos de procedimientos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, por recristalización a temperatura alta o baja con un pretratamiento opcional con carbono activo, cromatografía en capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación a vacío y trituración como se describe, por ejemplo, en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

20 Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno básico por lo que el compuesto puede tratarse con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido a temperatura ambiente o superior para proporcionar la sal deseada, que se deposita y es recogida por filtración después de enfriarse. Ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, además de mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalensulfónico, bencenosulfónico, carbónico, fumárico, maleico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o ácido hidroxibutírico, ácido canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico y similares.

30 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 vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden compuestos de la invención formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración por vía oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

40 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento significa una carga sólida, semisólida o líquida inerte no tóxica, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos 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 de sodio, 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 alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como un propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio de un experto en la materia de las formulaciones.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, pomadas o gotas), bucalmente o como un spray oral o nasal. El término "parenteralmente" como se usa en este documento se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular.

60 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes 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 puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de

partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede desearse incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por el uso de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prologar el efecto de un fármaco, frecuentemente es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. Entonces, la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco parenteralmente administrada se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

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

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o administración dirigida tales como matrices de polímero, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. La tasa de liberación del fármaco puede controlarse dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de uso.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico tal como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, disolución de U.S.P. y de cloruro sódico isotónico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para administración por vía 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 vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes de disgregación tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y la arcilla bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes

y también pueden tener una composición que liberen el (los) principio(s) activo(s) sólo(s), o preferencialmente en una cierta parte del tracto intestinal de una forma retardada. Ejemplos de materiales que pueden ser útiles para retardar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

5 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o un cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

10 Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia 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, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

20 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsiones y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

25 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, esprays, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda ser requerido. También se contemplan que la formulación oftálmica, gotas óticas, pomadas oculares, polvos y disoluciones estén dentro del alcance de la presente invención.

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

35 Los polvos y esprays pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los esprays pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorocarburos.

40 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que están dispersados en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda 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 usados por separado o juntos.

45 Los procedimientos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

50 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, esprays, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario que pueda requerirse. Se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y disoluciones estén dentro del alcance de la presente invención. También se contemplan composiciones líquidas acuosas que comprenden compuestos de la invención.

55 Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. El término "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento se refiere a sales de carboxilato, sales de adición de ácido de amino, iones bipolares, ésteres y amidas de compuestos de fórmula (I) que están dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, son acordes a una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.

60 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son acordes a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse *in situ*

durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

5 Sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, 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 de tartrato y de clorhidrato.

10 Por tanto, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluro de cadena larga tal como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se producen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

15 Ejemplos de ácidos que pueden emplearse 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.

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

30 El término "éster farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento se refiere a ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto parental o una sal del mismo. Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁ a C₆ y ésteres de cicloalquilo C₅ a C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁ a C₄. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según procedimientos convencionales. Por ejemplo, tales ésteres pueden adjuntarse a grupos 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 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 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 pueden prepararse mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico.

45 El término "amida farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, alquil C₁ a C₆-aminas primarias y dialquil C₁ a C₆-aminas secundarias. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren amidas derivadas de amoníaco, alquil C₁ a C₃-amidas primarias y dialquil C₁ a C₂-amidas secundarias. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según procedimientos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos amina primaria o secundaria mediante reacción del 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 base tal como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. También pueden prepararse mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico bajo condiciones deshidratantes, como con tamices moleculares añadidos. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

60 Procedimientos de la invención

Los compuestos y las composiciones de la invención son útiles para tratar y prevenir ciertas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Como una consecuencia importante de la capacidad de los compuestos de la invención para modular los efectos de receptores de la histamina 3 en células, los compuestos descritos en la invención pueden afectar procesos fisiológicos en seres humanos y animales. De esta forma, los compuestos y las

composiciones descritas en la invención son útiles para tratar y prevenir enfermedades y trastornos modulados por receptores de la histamina 3. Normalmente, el tratamiento o la prevención de tales enfermedades y trastornos pueden efectuarse modulando selectivamente los receptores de la histamina 3 en un mamífero administrando un compuesto o composición de la invención, tanto solo como en combinación con otro agente activo como parte de una pauta terapéutica.

Los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos poseen una afinidad por los receptores de la histamina 3 y, por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones tales como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), déficits de atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia, convulsiones, rinitis alérgica y asma, cinetosis, mareo, enfermedad de Meniere, trastornos vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, tipo II diabetes, síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, dolor, que incluye dolor neuropático, neuropatía, trastornos del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, desfase horario, drogadicción, alteración del humor, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson y carcinoma medular tiroideo, melanoma y síndrome del ovario poliquístico. La capacidad de los moduladores de los receptores de la histamina 3 y, por consiguiente, de los compuestos de la invención para prevenir o tratar tales trastornos se demuestra por los ejemplos encontrados en las siguientes referencias.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y déficits de atención puede demostrarse por Cowart y col. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38-55; Fox, G. B. y col. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup". Fox, G. B. y col. *Behavioural Brain Research* (2002), 131 (1,2), 151-161; Yates y col. *JPET* (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazolyl Histamine H3 Receptor Ligands"; Ligneau y col. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Tozer, M. *Expert Opinion Therapeutic Patents* (2000) 10, página 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" *Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs* (1999) 1, páginas 524-527; Shaywitz y col., *Psychopharmacology*, 82:73-77 (1984); Dumery y Blozovski, *Exp. Brain Res.*, 67:61-69 (1987); Tedford y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275:598-604 (1995); Tedford y col., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 22:22 (1996); y Fox y col., *Behav. Brain Res.*, 131:151-161 (2002); Glase, S. A. y col. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments". *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B. y Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" *Current Opinion in Investigative Drugs* (2002) 3, pág. 1207.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar demencia y enfermedades con déficits de memoria y aprendizaje puede demostrarse por "Two novel and selective nonimidazole H3 receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization". Fox, G. B. y col. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H3 receptor (H3R) antagonist with cognition enhancing properties in rats"; Fox, G. B.; *Inflammation Research* (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, pág. y col. "Histamine H3 antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" *Behavioural Brain Research* 154 (2004) 211-219; Onodera y col. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1998), 357, 508-513; Prast y col. *Brain Research* (1996) 734, 316-318; Chen y col. *Brain Research* (1999) 839, 186-189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani y col. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, página 107-113.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia y déficits cognitivos puede demostrarse por Fox, G. B. y col. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190 y por "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H3 receptor antagonists thioperamide and ciproxifan". Browman, Kaitlin E. y col. *Behavioural Brain Research* (2004), 153(1), 69-76; "H3 receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization"; Komater, V. A. y col. *Psychopharmacology* (Berlín, Alemania) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H3 receptor in rat brain" *British Journal of Pharmacology* (1995), 114(8), páginas 1523-1524; Passani y col. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, página 107-113; Morriset, S. y col. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine2A Receptor Blockade" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1999) 288, páginas 590-596.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los

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

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar epilepsia y convulsiones puede demostrarse por Harada, C. y col. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" *Brain Research Bulletin* (2004) 63 pág. 143-146; además de por Yokoyama y col., *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 234, pág. 129-133; Yokoyama y col. *European Journal of Pharmacology* (1994) 260, pág. 23; Yokoyama and linuma, *CNS Drugs* (1996) 5, pág. 321; Vohora, *Life Sciences* (2000) 66, pág. 297-301; Onodera y col., *Prog. Neurobiol.* (1994) 42, pág. 685; Chen, Z. y col. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", *Progress in Drug Research* (1995) 45, pág. 170-165; Leurs y Timmerman, *Prog. Drug Res.* (1992) 39, pág. 127; H. Yokoyama y K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", *CNS Drugs*, 5(5): 321-330 (1995); y K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(C):70-73 (1995); Yawata y col. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" *Molecular Brain Research* 132 (2004) 13-17.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar rinitis alérgica y asma puede demostrarse por McLeod, R.L., Mingo, G.G., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H1 and H3 receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" *Am. J. Rhinol.* (1999a) 13, pág. 391-399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C.; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, EE.UU.) *Progress in Respiratory Research* (2001), 31 (en *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), páginas 133-136; A. Delaunoy A. y col., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", *European Journal of Pharmacology* (1995) 277, pág. 243-250; Dimitriadou y col., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", *Clinical Science* (1994), 87, pág. 151-163.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar cinetosis, mareo, enfermedad de Meniere, trastornos vestibulares y vértigo puede demostrarse por Pan y col. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1998), 20(9), 771-777; O'Neill y col. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1999) 21 (4), 285-289; y por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", *Progress in Drug Research* (1995), 45, pág. 170-165, Lozada y col. "Plasticity of histamine H3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" *BioMedCentral Neuroscience* 2004, 5:32.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar obesidad, diabetes, tipo II diabetes, síndrome X, síndrome de resistencia a insulina y síndrome metabólico puede demostrarse por Hancock, A. A. "Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H3 receptor antagonist" *European Journal of Pharmacology* (2004) 487, 183-197; Hancock, A. A. y col. "Histamine H3 antagonists in models of obesity" *Inflamm. res.* (2004) 53, Supplement 1 S47-S48; además de por E. Itoh, M. Fujimiy y A. Inui, "Thiopramide, A histamine H3 receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats", *Biol. Psych.* (1999) 45(4), pág. 475-481; S.I. Yates y col., "Effects of a novel histamine H3 receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats", *Abstracts, Society for Neuroscience*, 102.10:219 (noviembre, 2000); y C. Bjennig y col., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potentially reduces food intake in the Sprague Dawley rat", *Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japón*, nº P39 (noviembre, 2000); Sakata T; y col. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats". *Brain research* (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar dolor, que incluye dolor neuropático y neuropatía, puede demostrarse por Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. *British Journal of Pharmacology* (1994), 111 (4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain". *Farmacia*, (2001), 49(2), 23-30, 76.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar trastornos del sueño, que incluye narcolepsia y somnolencia patológica, y desfase horario, puede demostrarse por Barbier, A. J. y col. "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H3 antagonist" *British Journal of Pharmacology* (2004) 1-13; Monti y col., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, 31-35; Lin y col., *Brain Res.* (1990) 523, pág. 325-330; Monti y col., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, pág. 31-35; Ligneau y col. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Sakai y col., *Life Sci.* (1991) 48, pág. 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1989) 67, pág. 75-78; P. Panula y col., *Neuroscience* (1998) 44, 465-481; Wada y col., *Trends in Neuroscience* (1991) 14, pág. 415; y Monti y col., *Eur. J. Pharmacol.* (1991), 205, pág. 283; Dvorak, C. y col. "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H3 Antagonists" *Journal of Medicinal Chemistry* (2005) 48, 2229-2238.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar drogadicción. La anfetamina es un estimulante de abuso en seres humanos. Ella, y fármacos de abuso similares, estimulan la actividad locomotora en animales, y se ha encontrado que el antagonista de H₃ tioperamida suprime la estimulación locomotora inducida por anfetamina; por tanto, los antagonistas de H₃ son probablemente útiles para tratar drogadicción como puede demostrarse por Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H3 receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", *European journal of pharmacology* (1994), 259(2), 107-14.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar alteración del humor, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y síndrome de Tourette, puede demostrarse por Lamberti y col. *British Journal de Pharmacology* (1998) 123,1331-1336; Perez-Garcia C y col., *Psychopharmacology* (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar enfermedad de Parkinson (una enfermedad en la que los pacientes tienen déficits en la capacidad para iniciar movimientos, y el cerebro de los pacientes tiene bajos niveles de dopamina) puede demostrarse por Sánchez-Lemus, E. y col. "Histamine H3 receptor activation inhibits dopamine D1 receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" *Neuroscience Letters* (2004) 364, pág. 179-184; Sakai y col., *Life Sci.* (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B. y col. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313:176-190, 2005; Chen, Z. y col. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580.

La capacidad de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, aquellos especificados en los ejemplos para tratar carcinoma medular tiroideo, melanoma, síndrome del ovario poliquístico puede demostrarse por Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", *Med. Sci. Monitor* (1998) 4(5):747-755; y C.H. Fitzsimons y col., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", *Inflammation Res.* (1998) 47 (Suppl 1):S50-S51.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una afección o trastorno que afecta la memoria o cognición, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, o los déficits cognitivos de esquizofrenia.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de forma que se obtenga una cantidad del (de los) compuesto(s) activo(s) que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que está tratándose y la afección e historia clínica previa del paciente que está tratándose. Sin embargo, está dentro de la habilidad en la materia empezar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y para aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

Si se usa en los tratamientos anteriores u otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención puede emplearse en forma pura o, si existen tales formas, en forma de sal, éster, amida farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención será decidido por el médico adjunto dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno, actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de

administración, vía de administración y tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas. Por ejemplo, está perfectamente dentro de la habilidad de la materia empezar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o animal inferior puede oscilar de aproximadamente 0,003 a aproximadamente 30 mg/kg/día. Para fines de administración por vía oral, dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para fines de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria.

Los compuestos y procedimientos de la invención se entenderán mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que están previstos como una ilustración de y no una limitación del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 1A

3-(4-Bromo-fenil)-*cis*-ciclobutanol

A una disolución de 3-(4-bromo-fenil)-ciclobutanona (3 g, 13,3 mmoles) (J. Med. Chem., 43:721-735(2000)) en éter anhidro (100 ml) enfriado a -20°C se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 15 ml). Entonces, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se extinguió lentamente con NaOH (1 M, 0,8 ml), H₂O (0,8 ml) y NaOH (1 M, 0,8 ml) secuencialmente. Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se lavó con éter adicional (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite incoloro como compuesto del título (3,01 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,0 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 7,09 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 244(M+NH₄)⁺.

Ejemplo 1B

1-[3-(4-Bromo-fenil)-*trans*-ciclobutil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

El producto del Ejemplo 1A (3 g, 13,2 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro (120 ml) y se enfrió a 0°C. La disolución se trató con K₂CO₃ (5,46 g, 39,6 mmoles), seguido de ácido trifluoroacético anhidro (3,35 ml, 19,8 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se trató con una disolución de (R)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (2 g, 23,7 mmoles) en tolueno, se agitó durante la noche y se repartió entre diclorometano y H₂O. La extracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 1% al 2% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano, proporcionando el compuesto del título como un aceite amarronado (1,3 g, 34%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,11 (d, J=9 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,58 (m, 3 H), 3,03 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

A una disolución del producto del Ejemplo 1B (50 mg, 0,17 mmoles) en alcohol isopropílico (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 4-cianofenilborónico (30 mg, 0,2 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6 mg, 8,5 μmoles) y carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (10 ml). La extracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con 3% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano proporcionando 41 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,49 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 2,43 (m, 2 H), 2,63 (m, 3 H), 3,07 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 7,41 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,75 (AB q, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 24'-[3(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo5 Ejemplo 2A1-[3-(4-Bromo-fenil)-*cis*-ciclobutil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

10 A una disolución de 3-(4-bromo-fenil)-ciclobutanona (1 g, 4,44 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió una disolución de (R)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (0,75 g, 8,9 mmoles) en tolueno. Posteriormente se añadió complejo de borano-piridina (0,67 ml, 6,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y H₂O. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo eluyendo con un gradiente del 1-2% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano proporcionó el compuesto del título (680 mg, 52%) como el componente que eluía más rápido y el producto del Ejemplo 1B (76 mg, 6%) como el componente que eluía más lento. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,15 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 2,07 (m, 2H), 2,34(m, 1H), 2,58 (m, 3 H), 3,04 (m, 2 H), 3,17 (m, 1 H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 2B4'-[3(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

25 Una disolución del producto del Ejemplo 2A (100 mg, 0,34 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (65 mg, 0,44 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 17 μmoles) y carbonato de potasio (120 mg, 0,85 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno en alcohol isopropílico (8 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 3% (9:1 de MeOH:NH₄OH conc) en diclorometano proporcionando 36 mg del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,21 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,54 (m, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,18 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,64 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,79(s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 34'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 3A

40

1-[3-(4-Bromo-fenil)-*cis*-ciclobutil]-2-metil-pirrolidina

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2A, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se sustituyó por 2-metilpirrolidina racémica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,08 (m, 3 H), 2,39 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,61 (m, 2 H), 3,07 (m, 3 H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B50 4'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B, excepto que el producto del Ejemplo 2A se sustituyó por el producto del Ejemplo 3A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,54 (m, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,19 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H), 3,27 (m, 3 H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,79(s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 4(±)4'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

60

Ejemplo 4A(±)1-[3-(4-Bromo-fenil)-*trans*-ciclobutil]-2-metil-pirrolidina

65 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, excepto que la (R)-2-

metilpirrolidina se sustituyó por 2-metilpirrolidina racémica. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,67 (m, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 7,25 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 4B

(±)4'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B, excepto que el producto del Ejemplo 2A se sustituyó por el producto del Ejemplo 4A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,70 (m, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 7,46 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,67 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,80 (s, 4H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 5

5-[4-[3-({2R}-2-Metil-pirrolidin-1-il)-cis-ciclobutil]-fenil]-pirimidina

20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 5-pirimidinborónico (n° CAS 109299-78-7). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,54 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,19 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 3,26 (m, 2 H), 7,45 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,68 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,05(s, 2 H), 9,11 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 6

2,6-Difluoro-3-[4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-cis-ciclobutil]-fenil]-piridina

30 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,6-difluoropiridin-3-borónico (n° CAS 136466-94-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 2,21 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,29 (m, 2 H), 7,06 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,51 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 2 H), 8,14 (dd, J=18 Hz, J=9 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 7

2,6-Difluoro-3-[4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil]-piridina

40 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,6-difluoropiridin-3-borónico (n° CAS 136466-94-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,61 (m, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,73 (m, 3H), 3,04 (m, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 7,07 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 2 H), 8,16 (dd, J=18 Hz, J=9 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 8

2,6-Dimetil-3-[4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil]-piridina

50 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,6-dimetilpiridin-3-borónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,23 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,56 (m, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,69 (m, 3H), 2,86 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 7,17 (d, J=6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,42(d, J=9 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=6 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 9

2,6-Dicloro-3-[4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil]-piridina

60 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,6-dicloropiridin-3-borónico (n° CAS 148493-34-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,88 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 2,69 (m, 3H), 2,85 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 7,44 (s, 4 H), 7,49 (d, J=9 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=9 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 104'-[3-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina en el Ejemplo 2A se sustituyó por (S)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,31 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,65 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 2,26 (m, 3 H), 2,68 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 3,26 (m, 4 H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,65 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,79(s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 115-[4-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-fenil]-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 5-pirimidinborónico (n° CAS 109299-78-7). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,54 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 2,50 (m, 2 H), 2,66 (m, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 7,51 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,05(s, 2 H), 9,11(s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 122-[4-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]fenil]-2H-piridazin-3-ona

25 Una disolución del producto del Ejemplo 1B (40 mg, 0,14 mmoles), 3(2H)-piridazinona (n° CAS 504-30-3, 20 mg, 0,2 mmoles), cobre (13 mg, 0,2 mmoles) y carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmoles) en DMF anhidra se calentó a 140°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración, la fase orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters™ Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo:0,1% de TFA acuoso durante 8 min (10 min de tiempo de ejecución) a una velocidad de flujo de 40 ml/min proporcionando 5 mg del compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,78 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 3,74 (m, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 7,09 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,04(m, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 134'-[3-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 13A1-[3-(4-Bromo-fenil)-*trans*-ciclobutil]-(2S)-2-metil-pirrolidina

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina en el Ejemplo 1B se sustituyó por (S)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,49 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,59 (m, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 7,24 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 13B4'-[3-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el producto del Ejemplo 1B se sustituyó por el producto del Ejemplo 13A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,72 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 7,47 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,68 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,80 (AB q, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 145-{4-[3-({2S})-2-Metil-pirrolidin-1-il]-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 5-pirimidinborónico (n° CAS 109299-78-7) y el producto del Ejemplo 1B se sustituyó por el producto del Ejemplo 13A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,51 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 2,33 (m, 1 H), 2,46 (m, 2 H), 2,65 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 7,50 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,06 (s, 2 H), 9,11 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 152,4-Dimetoxi-5-{4-[3-({2S})-2-metil-pirrolidin-1-il]-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el producto del Ejemplo 1B se sustituyó por el producto del Ejemplo 13A y el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico (n° CAS 89641-18-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,30 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,73 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 4,04 (s, 6 H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 162-Metoxi-5-{4-[3-({2R})-2-metil-pirrolidin-1-il]-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidinaEjemplo 16A3-(4-Bromo-fenil)-cis-ciclobutanol

30 A una disolución de 3-(4-bromo-fenil)-ciclobutanona (3 g, 13,3 mmoles) (J. Med. Chem., 43:721-735(2000)) en éter anhidro (100 ml) enfriado a -20°C se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 15 ml). Entonces, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se extinguió lentamente con NaOH (1 M, 0,8 ml), H₂O (0,8 ml) y NaOH (1 M, 0,8 ml) secuencialmente. Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se lavó con éter adicional (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un aceite incoloro como compuesto del título (3,01 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,0 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 7,09 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 244 (M+NH₄)⁺.

35

Ejemplo 16B1-[3-(4-Bromo-fenil)-trans-ciclobutil-(2R)-2-metil-pirrolidina

40 El producto del Ejemplo 16A (3 g, 13,2 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro (120 ml) y se enfrió a 0°C. La disolución se trató con K₂CO₃ (5,46 g, 39,6 mmoles), seguido de ácido trifluoroacético anhídrido (3,35 ml, 19,8 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se trató con una disolución de (R)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en el documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (2 g, 23,7 mmoles) en tolueno, se agitó durante 16 horas y se repartió entre diclorometano y H₂O. La extracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 1% al 2% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano, proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillado (1,3 g, 34%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,11 (d, J=9 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,58 (m, 3 H), 3,03 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 7,23 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 16C

55

2-Metoxi-5-{4-[3-({2R})-2-metil-pirrolidin-1-il]-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

60 A una disolución del producto del Ejemplo 16B (50 mg, 0,17 mmoles) en alcohol isopropílico (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.) (30 mg, 0,2 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6 mg, 8,5 μmoles) y carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (10 ml). La extracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 3% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano proporcionando 41 mg del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,47 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,62 (m, 3 H), 3,05 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H),

65

4,05 (s, 3 H), 7,46 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,81 (s, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5 2,4-Dimetoxi-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico (n° CAS 89641-18-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,20 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,66 (m, 4 H), 3,15 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 4,04 (s, 6 H), 7,38 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

15 5-{4-[3-({2R}-2-Metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-nicotinonitrilo

Ejemplo 18A

20 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-3-cianopiridina (5 g), pinacolatodiborano (9,02 g, 1,3 eq), PdCl₂(dppf):CH₂Cl₂ (0,67 g, 0,03 eq), dppf (0,41 g, 0,03 eq) y acetato de potasio (8,04 g, 3 eq) en dioxano (100 ml) se calentó a 85°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró dando un aceite negro (14,5 g). La cromatografía (gel de sílice, 5:95 de metanol:cloroformo) dio cristales amarillos (6,67 g). Éste se suspendió con 60 ml de hexano y el precipitado se filtró y se secó a vacío a 45°C dando el compuesto del título (4,5 g).

Ejemplo 18B

30 5-{4-[3-({2R}-2-Metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-nicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por el producto del Ejemplo 18A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,43 (m, 2 H), 2,64 (m, 3 H), 3,07 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 7,49 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,45 (m, 1 H), 8,85 (d, J=3 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=3 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 318 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

40 2-Metil-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pyrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-benzotiazol

Ejemplo 19A

45 2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol

Una disolución de 5-bromo-2-metil-benzotiazol (2 g, 8,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,7 g, 10,6 mmoles), acetato de potasio (3,1 g, 31,7 mmoles) y complejo de Pd(dppf)₂Cl₂:diclorometano (1:1) (360 mg, 0,51 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del título como cristales blancos (1,96 g, 81%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl₃) δ 1,37 (s, 12 H), 2,84 (s, 3 H), 7,75 (d, J=9 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=9 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 19B

2-Metil-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-benzotiazol

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por el producto del Ejemplo 19A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,62 (m, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 7,43 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,67 (m, 3 H), 7,96 (d, J=9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=3 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 363 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 202-Metil-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-piridina

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (preparada según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 67:7541-7543(2002)). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,49 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,42 (m, 2 H), 2,62 (m, 3 H), 3,05 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 6,88 (d, J=9 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,93 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=3 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 211,3,5-Trimetil-4-{4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-1H-pirazol

15 Ejemplo 21A

1,3,5-Trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2il)-1H-pirazol

20 Una disolución de 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-pirazol (1 g, 5,3 mmoles) en THF anhidro (20 ml) enfriada a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butil-litio (4,2 ml, 1,6 M en hexano) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entonces se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,7 ml, 8,3 mmoles) a -78°C y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del título como cristales blancos (996 mg, 77%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 12 H), 2,33 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H); (DCI/NH₃) m/z 237 (M+H)⁺.

Ejemplo 21B1,3,5-Trimetil-4-{4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-1H-pirazol

30 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por el producto del Ejemplo 21A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6 Hz, 3H), 1,48 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,28 (m, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,62 (m, 3 H), 3,06 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 7,20 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 225-{2-Fluoro-4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil}-pirimidinaEjemplo 22A1-Bromo-2-fluoro-4-vinil-benceno

45 Una disolución de 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-benceno (1 g, 3,32 mmoles), tributil(vinil)estaño (0,97 ml, 3,32 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (116 mg, 0,17 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 5 minutos. Se añadieron éter (20 ml) y H₂O (5 ml) y se repartió. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (360 mg, 54%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,33 (d, J=9 Hz, 1 H), 5,76 (d, J=18 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J=18 Hz, J=9 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J=9 Hz, J=1 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=9 Hz, J=1 Hz, 1 H), 7,49 (t, J=9 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 201 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B3-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-ciclobutanona

60 A una disolución del producto del Ejemplo 22A (320 mg, 1,59 mmoles) y una suspensión bien agitada de Zn-Cu activado preparada según el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 43:2879-2882(1978) en éter anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de oxicloruro de fósforo (0,22 ml, 2,38 mmoles) y cloruro de tricloroacetilo (0,25 ml, 2,22 mmoles) en éter anhidro (20 ml), y luego se agitó durante dos días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con éter. La disolución etérea se concentró a vacío a aproximadamente ¼ de su volumen original. Se añadió pentano (100 ml) y la disolución se agitó durante algunos minutos para precipitar las sales de cinc. La disolución se decantó del residuo, se lavó sucesivamente con H₂O, una disolución saturada fría de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando 275 mg

de un residuo. El residuo se recogió en ácido acético (3 ml) y se añadió polvo de Zn (115 mg, 1,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a 120°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (59 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,66 (p, J=6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 243 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 22C

3-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-cis-ciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A sustituyendo la 3-(4-bromo-fenil)-ciclobutanona por el producto del Ejemplo 22B. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,0 (m, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,92 (p, J=6 Hz, 1 H), 4,28 (p, J=6 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J=7,5 Hz, J=3 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J=7,5 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=7,5 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 262 (M+NH₄)⁺.

20 Ejemplo 22D

1-[3-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-trans-ciclobutil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, excepto que el producto del Ejemplo 1A se sustituyó por el producto del Ejemplo 22C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,12 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,59 (m, 3 H), 3,03 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 7,06 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 22E

5-[2-Fluoro-4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-il)-trans-ciclobutil]-fenil]-pirimidina

35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el producto del Ejemplo 1B se sustituyó por el producto del Ejemplo 22D y el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido pirimidin-5-borónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 2,45 (m, 2 H), 2,68 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 7,31 (t, J=9 Hz, 2 H), 7,58 (t, J=9 Hz, 1 H), 9,0 (s, 2 H), 9,14 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 23 (comparativo)

4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-cis-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

45 Ejemplo 23A

3-(4-Bromo-phenil)-trans-ciclobutanocarbaldehído (A1) y 3-(4-bromo-fenil)-cis-ciclobutanocarbaldehído (A2)

50 A una disolución de isocianometilfosfonato de dietilo (0,86 ml, 5,3 mmoles) en éter anhidro (45 ml) a -78°C bajo nitrógeno se añadió n-butil-litio (2,13 ml, 2,5 M en hexano) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Entonces se añadió gota a gota 3-(4-bromo-fenil)-ciclobutanona (1 g, 4,4 mmoles) en éter anhidro (15 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 16 horas. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (9,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2-3% de acetato de etilo en hexanos proporcionando 3-(4-bromo-fenil)-trans-ciclobutanocarbaldehído (281 mg, 27%) como el isómero que eluía más rápido (A1) y 3-(4-bromo-fenil)-cis-ciclobutanocarbaldehído (508 mg, 48%) como el isómero que eluía más lento (A2). A1: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,53 (p, J=6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,44 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,95 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺; A2: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,52 (p, J=6 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,73 (s, H); (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B1-[3-(4-Bromo-fenil)-*cis*-ciclobutilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

5 Una disolución del isómero que eluía más lento (A2) del Ejemplo 23A (508 mg, 2,1 mmoles) en etanol (15 ml) bajo nitrógeno se trató con NaBH₄ (121 mg, 3,2 mmoles) a 0°C, se calentó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, luego se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 2,55 mmoles) a 0°C, seguido de trietilamina (0,43 ml, 3,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:diclorometano:hexano (2:30:60) proporcionando el mesilato correspondiente (326 mg). El mesilato obtenido se disolvió en acetonitrilo (15 ml). A esta disolución se añadió una disolución de (R)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (230 mg, 2,07 mmoles) en tolueno, seguido de K₂CO₃ (850 mg, 6,16 mmoles). La reacción se calentó a 65°C y se agitó 16 horas. Se añadió acetato de etilo (80 ml) y la mezcla se lavó con agua, luego se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (250 mg). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,12 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,40 (m, 1 H), 1,76 (m, 4 H), 1,94 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,52 (m, 3 H), 2,93 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 23C4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

25 Una disolución del producto del Ejemplo 23B (30 mg, 0,1 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (22 mg, 0,15 mmoles), carbonato de potasio (41 mg, 0,3 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6 mg, 5 μmoles) en alcohol isopropílico (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters™ Symmetry® C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) usando un gradiente del 10% al 100% de acetonitrilo:0,1% de TFA acuoso durante 8 min (10 min de tiempo de ejecución) a una velocidad de flujo de 40 ml/min proporcionando 20 mg del compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,74 (m, 1 H), 2,08 (m, 4 H), 2,36 (m, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,47 (m, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,78 (s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 24 (comparativo)4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 24A1-[3-(4-Bromo-fenil)-*trans*-ciclobutilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23B sustituyendo el isómero que eluía más lento (A2) del Ejemplo 23A por el isómero que eluía más rápido (A1) del Ejemplo 23A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,18 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,44 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 2,02 (m, 1H), 2,27 (m, 7 H), 2,60 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 7,20 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,43 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplos 24B4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

55 La sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el producto del Ejemplo 23B se sustituyó por el producto del Ejemplo 24A. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,48 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,75 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 2,39 (m, 3 H), 2,48 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 3,51 (m, 1 H), 3,67 (m, 3 H), 7,43 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,66 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,80 (s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

60

Ejemplos 25 (comparativo)4'-[3-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo5 Ejemplo 25A1-[3-(4-bromo-fenil)-*cis*-ciclobutil]-2-metil-pirrolidina

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23B, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se sustituyó por (S)-2-metilpirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,12 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,40 (m, 1 H), 1,76 (m, 4 H), 1,94 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 2,52 (m, 3 H), 2,93 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 25B

15 4'-[3-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el producto del Ejemplo 23B se sustituyó por el producto del Ejemplo 25A. La sal de ácido trifluoroacético obtenida se disolvió en agua, se trató con NaOH (10%), se extrajo con diclorometano y se separó. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,25 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,54 (m, 1 H), 1,89 (m, 5 H), 2,12 (m, 1 H), 2,61 (m, 5 H), 3,15 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 7,35 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,79 (s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 26 (comparativo)2,6-Difluoro-3-[4-[3-2-metil-pirrolin-1-ilmetil]-*cis*-ciclobutil]-fenil]-piridina

30 La sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,6-difluoropiridin-3-borónico (n° CAS 136466-94-9). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,73 (m, 1 H), 2,07 (m, 4 H), 2,33 (m, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 7,07 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,51 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 2 H), 8,14 (dd, J=12 Hz, J=6 Hz, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 343 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 27 (comparativo)5-[4-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-fenil]-pirimidina

40 La sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 5-pirimidinborónico (n° CAS 109299-78-7). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,74 (m, 1 H), 2,07 (m, 4 H), 2,33 (m, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,58 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 7,43 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,68 (d, J=9 Hz, 2 H), 9,05 (s, 2 H), 9,12 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 308 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 28 (comparativo)4'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 28A

50 1-[3-(4-bromo-fenil)-*cis*-ciclobutilmetil]-2-metil-pirrolidina

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23B, excepto que la (R)-2-metilpirrolidina se sustituyó por 2-metilpirrolidina.

Ejemplo 28B4'-[3-(2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo

60 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el producto del Ejemplo 23B se sustituyó por el producto del Ejemplo 28A. La sal de ácido trifluoroacético obtenida se disolvió en agua, se trató con NaOH (10%), se extrajo con diclorometano y se separó. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,32 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,96 (m, 4 H), 2,18 (m, 1 H), 2,59 (m, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 7,36 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,63 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,78 (s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 331

65

(M+H)⁺.Ejemplo 29 (comparativo)5 1,3,5-Trimetil-4-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C sustituyendo el ácido 4-cianofenilborónico por el producto del Ejemplo 21A. La sal de ácido trifluoroacético obtenida se disolvió en agua, se trató con NaOH (10%), se extrajo con diclorometano y se separó. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,44 (m, 1 H), 1,80 (m, 4 H), 1,96 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 2,55 (m, 3 H), 2,95 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 7,16 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,26 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 30 (comparativo)2-{4-[3-({2R}-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-2H-piridazin-3-ona

Una disolución del producto del Ejemplo 23B (49 mg, 0,16 mmoles), 2H-piridazin-3-ona (30 mg, 0,3 mmoles), *trans*-(1R,2R)-N,N'-bismetil-1,2-ciclohexanodiamina (45 mg, 0,32 mmoles), CuI (30 mg, 0,16 mmoles) y K₂CO₃ (65 mg, 0,48 mmoles) en dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 190°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La mezcla se lavó con H₂O, salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 2-5% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano/acetato de etilo/hexanos (1:1:1) proporcionando 20 mg del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,45 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,73 (m, 1 H), 2,07 (m, 4 H), 2,33 (m, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 7,08 (dd, J=9 Hz, J=3 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,49 (m, 3 H), 7,08 (dd, J=3 Hz, J=1 Hz, 1H); (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 31 (comparativo)30 2-Metoxi-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2-metoxi-5-pirimidinborónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.). La sal de ácido trifluoroacético obtenida se disolvió en agua, se trató con NaOH (10%), se extrajo con diclorometano y se separó. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,32 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,61 (m, 1 H), 1,95 (m, 4 H), 2,17 (m, 1 H), 2,64 (m, 5 H), 3,04 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 4,95 (s, 3 H), 7,36 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,80(s, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 338 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 32 (comparativo)2,4-Dimetoxi-5-{4-[3-({2R}-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23C, excepto que el ácido 4-cianofenilborónico se sustituyó por ácido 2,4-dimetoxi-5-pirimidinborónico (n° CAS 89641-18-9). La sal de ácido trifluoroacético obtenida se disolvió en agua, se trató con NaOH (10%), se extrajo con diclorometano y se separó. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,42 (m, 1 H), 1,77 (m, 4 H), 1,96 (m, 1 H), 2,19 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,55 (m, 3 H), 2,94(m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 4,03 (s, 6 H), 7,26 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=9 Hz, 2 H), 8,23(s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 3355 4'-{3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutilmetil]-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 33A3-(4-Bromo-bencil)-2,2-dicloro-ciclobutanona

60 A una disolución de 1-alil-4-bromo-benceno (400 mg, 2 mmoles) y Zn-Cu activado (200 mg, 3 mmoles) en éter anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una mezcla de oxicluro de fósforo (0,3 ml, 3,2 mmoles) y cloruro de tricloroacetilo (0,34 ml, 3 moles) en éter anhidro (10 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con éter. La disolución etérea se concentró a vacío a aproximadamente el % de su volumen original. Se añadió pentano (100 ml) y la disolución se agitó durante algunos minutos para precipitar las sales de cinc. La disolución se decantó del

residuo, se lavó sucesivamente con H₂O, una disolución saturada fría de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando 275 mg de un residuo. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con 6% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del título como el sólido blanco (115 mg, 18%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,8 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J=15 Hz, J=6 Hz, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 308(M+H)⁺.

Ejemplo 33B

3-(4-Bromo-bencil)-ciclobutanona

Una disolución del producto del Ejemplo 33A (115 mg, 0,37 mmoles) en ácido acético (4 ml) se trató con polvo de Zn (60 mg, 0,93 mm) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y luego se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, 95%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,66 - 2,81 (m, 3 H), 2,86 (d, J=6 Hz, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 7,06 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,43 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 239(M+H)⁺.

Ejemplo 33C

1-[3-(4-Bromo-bencil)-*cis*-ciclobutil]-(2R)-2-metil-2-pirrolidina

A una disolución del producto del Ejemplo 33B (80 mg, 0,34 mmoles) en etanol (8 ml) se añadió (R)-2-metilpirrolidina (preparada según el procedimiento que se describe en: R. Altenbach y col., documento WO 2004043458, y Y. Pu y col., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (57 mg, 0,67 mmoles) en tolueno (3 ml) seguido de la adición gota a gota de complejo de borano-piridina (52 µl, 0,51 mmoles) en etanol (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 1% al 2% (9:1 de MeOH:NH₄OH concentrado) en diclorometano proporcionando el compuesto del título (45 mg) y el isómero *trans* correspondiente (19 mg). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,70 (m, 4 H), 2,04 (m, 1 H), 2,27 (m, 3 H), 2,46 (m, 1 H), 2,68 (d, J=6 Hz, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 7,07 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2 H); (DCI/NH₃) m/z 308, 310.

Ejemplo 33D

4'-[3-[(2R)-2-Metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutilmetil]-bifenil-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, excepto que el producto del Ejemplo 1B se sustituyó por el producto del Ejemplo 33C. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,24 (d, J=6 Hz, 3 H), 1,60 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H), 2,14 (m, 1 H), 2,35 (m, 3 H), 2,66 (m, 1 H), 2,79 (d, J=6 Hz, 2 H), 2,81 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 7,30 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=9 Hz, 2 H), 7,78 (s, 4 H); (DCI/NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

Determinación de la actividad biológica

Para determinar la eficacia de compuestos representativos de la presente invención como ligandos de los receptores de la histamina 3 (ligandos de los receptores de H₃) se realizaron las siguientes pruebas según procedimientos previamente descritos (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)).

Brevemente, se homogeneizaron cortezas cerebrales de ratas Sprague-Dawley macho (1 g de tejido/10 ml de tampón) en Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM que contenía mezcla de inhibidores de proteasa (Calbiochem) usando un conjunto de Polytron a 20.500 rpm. Los homogeneizados se centrifugaron durante 20 minutos a 40.000xg. El sobrenadante se decantó y los sedimentos se pesaron. El sedimento se resuspendió por homogenización en 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 membranas se resuspendió en 6,25 volúmenes (por gramo en peso húmedo de sedimento) de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM con inhibidores de proteasa y las alícuotas se congelaron rápidamente en N₂ líquido y se guardaron a -70°C hasta que se usaron en los ensayos. Las membranas corticales de rata (12 mg en peso húmedo/tubo) se incubaron con (³H)-N-α-metilhistamina (~0,6 nM) con o sin antagonistas de los receptores de H₃ en un volumen de incubación total de 0,5 ml de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM (pH 7,7). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO proporcionando una disolución 20 mM, se diluyeron seriadamente y luego se añadieron a las mezclas de incubación antes de iniciar el ensayo de incubación mediante adición de las membranas. Se usó tioperamida (3 µM) para determinar la unión no específica. Las incubaciones de unión se realizaron durante

5 30 minutos a 25°C y terminaron mediante la adición de 2 ml de Tris-HCl 50 mM helado (pH 7,7) y filtración a través de placas Unifilter puestas en remojo en 0,3% de polietilenimina (Packard). Estos filtros se lavaron 4 veces más con 2 ml de Tris-HCl 50 mM frío en hielo y se secaron durante 1 hora. La radiactividad se determinó usando técnicas de recuento de centelleo líquido. Los resultados se analizaron por transformación de Hill y los valores de K_i se determinaron usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

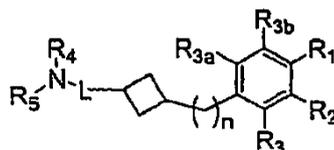
10 Generalmente, compuestos representativos de la invención demostraron afinidades de unión en el ensayo anterior a partir de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 150 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a receptores de la histamina 3 con afinidades de unión de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 10 nM. Los compuestos más preferidos de la invención se unieron a receptores de la histamina 3 con afinidades de unión de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 0,2 nM.

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

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

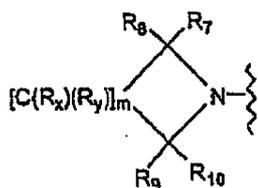
o una sal, éster, amida farmacéuticamente aceptable, en la que:

uno de R₁ y R₂ es un grupo de fórmula -L₂R_{6a}-L₃-R_{6b};

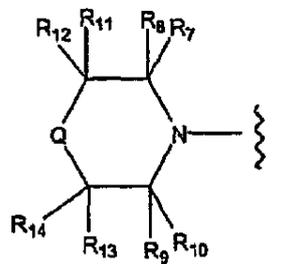
el otro de R₁ y R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi;

R₃, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi;

R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y cicloalquilo, o R₄ y R₅, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de fórmula:



(a)



(b)

R₇, R₈, R₉ y R₁₀ en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo y alquilo;

R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, alquilo y fluoroalquilo;

R_{6a} se selecciona del grupo que consiste en un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, cianofenilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

R_{6b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

Q es O o S;

L es -[C(R₁₆)(R₁₇)]_k;

L₂ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -NH-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆) y -N(alquilo)-;

L₃ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆) y -N(R₁₅)-;

R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, alcocarbonilo, amido y formilo;

R₁₆ y R₁₇ en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_x y R_y en cada aparición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxialquilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, flúor y dialquilamino;

k es 0;

m es un número entero de 1 a 5; y

n es 0 ó 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} en la que L₂ es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L₃ es un enlace y R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_{6a} es un anillo sin sustituir o sustituido seleccionado del grupo que consiste en furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazinonilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo,

[1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, piridazinonilo, piridonilo y pirimidinonilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_{6a} es un anillo sin sustituir o sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, piridazinonilo, piridinilo y pirazolilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace y R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R_{6a} es un anillo sin sustituir o sustituido seleccionado del grupo que consiste en indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, tieno[2,3-d]imidazol y pirrolopirimidinilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_{6a} es benzotiazolilo sin sustituir o sustituido.

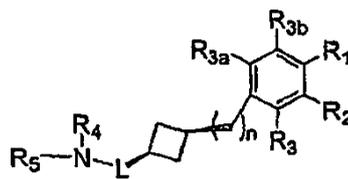
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R_3 , R_{3a} y R_{3b} es halógeno y los otros son hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_4 y R_5 , considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que al menos un sustituyente representado por R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, fluoroalquilo e hidroxialquilo o al menos un sustituyente representado por R_x o R_y es alquilo, flúor o hidroxilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_4 y R_5 se consideran junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo de (2R)-metilpirrolidina o anillo de (2S)-metilpirrolidina.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula

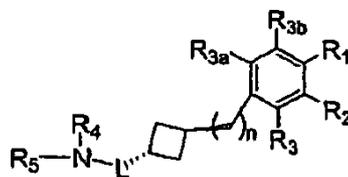


(II)

en la que L , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son cada uno como se definen en la reivindicación 1.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace, R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros y R_4 y R_5 , considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula



(III)

en la que L , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son cada uno como se definen en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ en la que L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace, R_{6a} se selecciona de un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros y R_4 y R_5 , considerados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- 4'-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[3[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 5 { 5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 2,6-difluoro-3-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*cis*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
 2,6-difluoro-3-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
 2,6-dimetil-3-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
 2,6-dicloro-3-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
 10 { 4'-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 2-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-2H-piridazin-3-ona;
 4'-[3-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-bifenil-4-carbonitrilo;
 15 { 5-{4-[3-({2S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-{4-[3-({2S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 2-metoxi-5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-nicotinonitrilo;
 20 { 2-metil-5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-benzotiazol;
 2-metil-5-{4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-piridina;
 1,3,5-trimetil-4-{4-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-1H-pirazol;
 5-{2-fluoro-4-[3-({2R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-*trans*-ciclobutil]-fenil}-pirimidina;
 4'-[3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-*cis*-ciclobutilmetil]-bifenil-4-carbonitrilo.
- 25 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 para modular selectivamente los efectos de receptores de la histamina 3 en un mamífero mediante administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto.
- 30 19. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar una afección o trastorno modulado por los receptores de la histamina 3 en un mamífero por administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto.
- 35 20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que la afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), déficits de atención, demencia y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia, convulsiones, rinitis alérgica y asma, cinetosis, mareo, enfermedad de Meniere, trastornos vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, diabetes de tipo II, síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, dolor, que incluye dolor neuropático, neuropatía, trastornos del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, desfase horario, drogadicción, alteración del humor, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson y carcinoma medular tiroideo, melanoma y síndrome del ovario poliquístico.
- 40